Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität

E N T E R O K O K K E N - S E P T I K Ä M I E

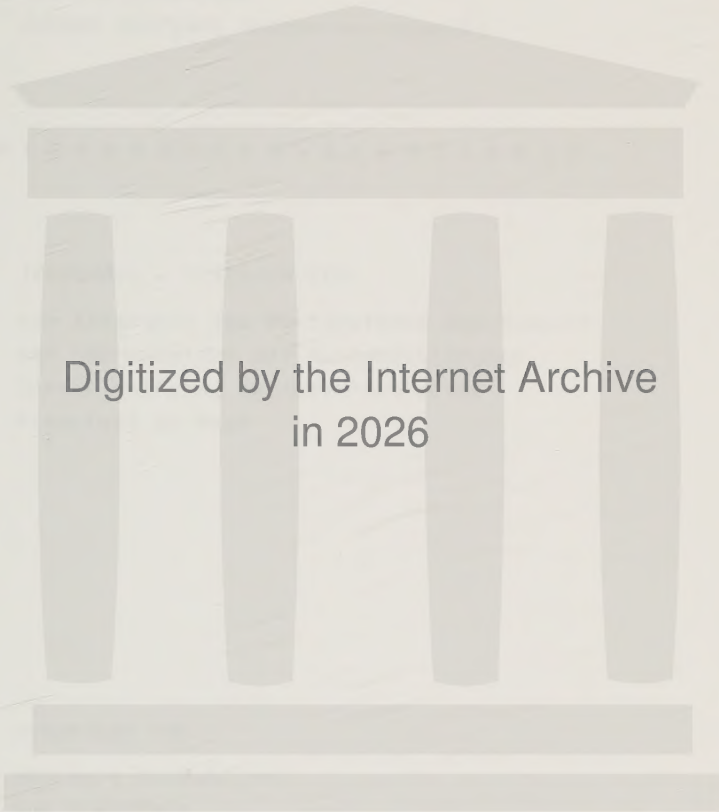
INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs der Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Marianne Wedegärtner
aus Bielefeld

Frankfurt am Main, 1984


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0031

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe-Universität

E N T E R O K O K K E N - S E P T I K Ä M I E

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs der Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Marianne Wedegärtner
aus Bielefeld

Frankfurt am Main, 1984

Dekan : Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent : Privatdozent Dr. med. P.M. Shah
Korreferent : Prof. Dr. med. H. Knothe

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.1984

MEINEN ELTERN GEWIDMET

A b s t r a c t

WEDEGÄRTNER, MARIANNE

ENTEROKOKKEN - SEPTIKÄMIE

Es wurden retrospektiv 60 Fälle von Enterokokken-Septikämie, die von Januar 1970 bis Oktober 1982 am Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität aufgetreten waren, untersucht. Die Inzidenz stieg an. 61,7% der Patienten waren männlichen, 38,3% weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 55,6 Jahre. In 41,7% der Fälle lagen akute Erkrankungen zugrunde, in 26,7% Malignome, Zytostatika- bzw. immunsuppressive Therapie. 63,3% waren nosocomiale Infektionen. 96,6% hatten Fieber, 70,4% eine Leukozytose. In 25% der Fälle lag eine Endokarditis vor. 98,3% aller Patienten erhielten eine als richtig oder bedingt richtig eingestufte Therapie; es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich Verlauf und Prognose bei Antibiose mit Penicillin-Aminoglykosid Kombination gegenüber Cefalosporinen. Die Letalität betrug 35,0%, bei Endokardbeteiligung 46,7%.

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
I	Einleitung		3
II	Material und Methoden, Definitionen		4
	II.1	Material und Methoden	4
	II.2	Definitionen	5
	II.2.1	Septikämie oder Kontamination	5
	II.2.2	Jahreszeitliche Verteilung	5
	II.2.3	Alter und Geschlecht	5
	II.2.4	Grunderkrankungen	6
	II.2.5	"Community-acquired"- oder Krankenhausinfektion	7
	II.2.6	Ausgangspunkt der Septikämie	8
	II.2.7	Klinische Parameter	8
	II.2.8	Resistenzspektrum	9
	II.2.9	Antibiotische Therapie und Verlauf	10
	II.2.10	Letalität	12
	II.2.11	Endokarditis	13
III	Ergebnisse		13
	III.1	Septikämie, Fälle im Untersuchungszeitraum	13
	III.2	Jahreszeitliche Verteilung	16
	III.3	Alter und Geschlecht	17
	III.4	Grunderkrankungen	19
	III.5	"Community-acquired"- oder Krankenhausinfektion	21
	III.6	Ausgangspunkt der Septikämie	24
	III.7	Klinische Parameter	25
	III.8	Resistenzspektrum	31

III.9	Antibiotische Therapie und Verlauf		33
		9.1 Therapiebeginn	33
		9.2 Therapieerfolg	35
		9.3 Therapiedauer	37
		9.4 Art der Therapie	40
		9.5 Stationärer Aufenthalt	45
III.10	Letalität		48
III.11	Endokarditis		57
IV	Diskussion		68
V	Zusammenfassung		92
VI	Literaturverzeichnis		93

I Einleitung

In den sechziger Jahren wurden zahlreiche Berichte über die Bedeutung und Zunahme der Septikämien durch gram-negative Erreger veröffentlicht, gram-positive Erreger waren in den Hintergrund getreten. 1978 wurde am Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität erstmals wieder auf einen Anstieg gram-positiver Erreger bei Septikämien hingewiesen; dieser Trend wurde 1979 bestätigt (52; 53), wobei sich ein beachtlicher Anstieg an Enterokokken zeigte.
Enterokokken haben in der Literatur seit langem viel Beachtung hinsichtlich ihrer Rolle als Erreger von Endokarditiden gefunden (31; 35; 37; 40; 77). Bereits kurz nach klinischer Einführung der Antibiotika erkannte man, daß Enterokokken sich von anderen Streptokokken durch ihr Resistenzverhalten unterscheiden; verschiedene antibiotische Therapieformen bei Enterokokken-Endokarditis wurden immer wieder diskutiert (3; 16; 18; 25; 41; 64; 66; 68; 78).
In der Literatur finden sich nur wenige Arbeiten über Enterokokken-Septikämien, neuere Untersuchungen kommen aus den USA (19; 54).

Im Hinblick auf die rasche Weiterentwicklung der Antibiotika und aufgrund des Anstiegs gram-positiver Erreger bei Septikämien erschien es interessant, die Enterokokken-Septikämien der vergangenen Jahre hinsichtlich Klinik, Verlauf, Therapie und Prognose zu untersuchen.

II Material und Methoden, Definitionen

II.1 Material und Methoden

In dieser Studie wurden retrospektiv die von Januar 1970 bis Oktober 1982 im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main aufgetretenen Enterokokken-Septikämien untersucht.

Die Auswertung erfolgte anhand der Krankenblätter der betroffenen Patienten. Diese wurden aufgrund von Archivunterlagen von Enterokokken-positiven Blutkulturen im Infektionslaboratorium des Zentrums der Inneren Medizin ausgesucht.
Es wurde eine ausgewählte Datensammlung erstellt und für jeden Patienten mit den jeweiligen Daten gefüllt. Diese Datei diente als Basis für eine Auswertung mit einer EDV-Anlage, welche mit Hilfe vorgegebener Definitionen programmiert wurde.

Die Basisdaten sind auf einem Band in aufbereiteter Form gespeichert und jederzeit abrufbar.
Die Anonymität der Patienten ist gewahrt, Name und Vorname wurden nicht gespeichert.

Als Basisdaten für jeden Patienten wurden ausgewählt: Identifizierungsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht, Aufnahmedatum, Entlassungs- oder Todesdatum, Grund- und Begleiterkrankungen, Datum der Enterokokken-positiven Blutkulturen, bakterielle Absiedelungen, iatrogene Eingriffe, Eintrittspforte, Antibiogramm, antibiotische Therapie, sonstige Therapie, Fieberkurve, Laborwerte.

Auf der Grundlage dieser Datei konnten mit dem erstellten Programm Fragestellungen sowohl im Hinblick auf isolierte Betrachtungen von Parametern als auch auf Betrachtungen von zwei- sowie dreifachen Parameterkombinationen beantwortet werden.

II.2 Definitionen

II.2.1 Septikämie oder Kontamination

Anhand der bakteriologischen Protokolle des Infektionslaboratoriums wurden die Patienten ausgesucht. Bei jedem Patienten waren mindestens drei handelsübliche Blutkulturen beimpft worden. Die Identifizierung der Keime erfolgte von Mitarbeitern des Instituts.
Jeder Fall mit positivem Enterokokken-Nachweis in den drei Blutkulturen wurde als Septikämie bewertet, sofern nicht das klinische Bild in Hinsicht auf Anamnese, körperliche Untersuchung, Verlauf, Fieberkurve den Verdacht auf Kontamination bot.

II.2.2 Jahreszeitliche Verteilung

Als Kriterium für die jahreszeitliche Verteilung wurde der Monat gewählt, in dem der Tag der Abnahme der ersten positiven Blutkultur lag.

II.2.2 Alter und Geschlecht

Es wurden drei Altersgruppen gebildet:

I	< 40 Jahre
II	40-69 Jahre
III	> 69 Jahre

Des weiteren wurde nach männlich und weiblich differenziert, auch innerhalb der drei Altersgruppen. Kinder wurden in die Untersuchung nicht mit einbezogen; als Altersgrenze galt 16 Jahre (15).

II.2.4 Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen der Patienten in Gruppen einzuteilen ist problematisch, jedoch zur Auswertung und Vergleichbarkeit unerläßlich.

Es werden von uns folgende Gruppen definiert, wobei jeder Fall ausschließlich einer Gruppe zugeordnet wird:

I Malignome, Zytostatika-Therapie, immunsuppressive Therapie

II Chronisch Schwerkranke: terminale Niereninsuffizienz, Lebercirrhose

III Chronisch Kranke: Diabetes mellitus, Heroinsucht, praeterminale Niereninsuffizienz, chronische Emphysembronchitis

IV Nicht chronisch Kranke: Traumata, Myokardinfarkt, Zustand post operationem, akute Infektion

Diese Einteilung wurde bereits bei früheren Untersuchungen angewandt (51). Wir nehmen die Einteilung im Hinblick darauf vor, wie sich die Grunderkrankung erstens in prognostischer Hinsicht und zweitens den Infektionsmodus beeinflussend auswirkt. Wir lehnen uns an die Kategorisierung der "underlying disease" in "ultimately fatal", "rapidly fatal" und "non fatal", die von McCabe und Jackson (38) und auch von Kreger et al (32) beschrieben wurde, an, berücksichtigen jedoch wie Shah et al (51) und Weinstein et al (73) auch Faktoren, die direkt zum Zeitpunkt des Auftretens der Septikämie einwirken.

Als Beispiel dieser Problematik sei die nach einer Mitralklappenersatz-Operation bei dekompensiertem Mitralvitium auftretende Septikämie genannt. Die Grunderkrankung ist eine schwere Herzinsuffizienz aufgrund des Vitiums, also eine

schwere chronische Erkrankung (II oder III), im Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens der Septikämie jedoch stellt die Operation den entscheidenden Faktor dar. Somit teilen wir diesen Fall in IV ein.

Eine ähnliche Problematik stellt sich beim Myokardinfarkt. Es liegt meist eine chronische Erkrankung über Jahre, eine KHK, zugrunde (III), der Infarkt aber ist das bei Septikämie-Auftreten akute Ereignis, Zuteilung zu Gruppe IV.

Ein weiteres Beispiel ist ein Fall mit Zytostatika- und Corticosteroidtherapie bei M. Waldenström. Es handelt sich um eine schwere chronisch-progrediente Erkrankung, die jedoch häufig über einen langen Zeitraum verläuft und in der Regel in der Prognose nicht mit der eines Malignoms vergleichbar ist. Das akute Auftreten einer Septikämie bei Zytostatika- und Corticosteroidtherapie ist jedoch vorwiegend auf die immunsuppressive Therapie bei bereits zugrundeliegender geschwächter Immunlage des Organismus zurückzuführen, somit Zuteilung zu I.

Diese Beispiele seien zur Verdeutlichung der Problematik eines solchen Schemas genannt. Auf diese Art wurde jeder Fall untersucht, und unserer Ansicht nach läßt diese Gruppeneinteilung eine differenzierte Betrachtung der für die Septikämie prädisponierenden Faktoren zu.

II.2.5 "Community-acquired"- oder Krankenhausinfektion

Jeder Fall wurde in der Hinsicht eingeteilt, ob es sich um eine vor Beginn des Krankenhausaufenthaltes erworbene Sepsis - community-acquired - oder um eine während des Krankenhausaufenthaltes erworbene - nosocomiale - Infektion handelt. Hierzu wurde als klinischer Parameter die Körpertemperatur herangezogen (51) und die Einteilung in Anlehnung an die National Infections Study (8) vorgenommen (39; 50; 58; 72).

Eine community-acquired Sepsis wird angenommen, wenn bereits bei oder innerhalb der ersten zwei Tage nach stationärer Aufnahme Fieber auftritt, eine nosocomiale Sepsis, wenn der Temperaturanstieg nach dem zweiten Tag erfolgt. Als Fieber gilt eine Erhöhung der Körpertemperatur auf oder über 38,0°C (s.u.).

II.2.6 Ausgangspunkt der Septikämie

Es wurden zwei Gruppen gebildet:

I Eintrittspforte der Erreger bekannt
II Eintrittspforte der Erreger unbekannt

In der Gruppe I wurden Fälle eingeordnet, in denen sich der Ausgangspunkt der Erreger durch bakteriologischen Nachweis z.B. an einer Duodenalsonde oder an einem Venenkatheter, dessen Eintrittsstelle entzündet war, direkt bestimmen ließ. Ebenso wurden auch solche Fälle der Gruppe I zugeordnet, wo durch Anamnese und klinischen Verlauf ein bestimmter Ausgangspunkt als höchstwahrscheinlich angenommen werden mußte, z.B. Temperaturanstieg und positive Blutkultur bei infiziertem Venenkatheter nach Dialyse.

II.2.7 Klinische Parameter

Berücksichtigung fanden klinisch gängige und häufig bestimmte Variablen: Körpertemperatur, Leukozytenzahl im peripheren Blutbild und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren. Das Differentialblutbild, welches sicherlich bei septischen Erkrankungen von Interesse ist, konnte nicht berücksichtigt werden, da dieses nur in Einzelfällen vorlag. Für die vergleichende Betrachtung wurde der Wert herangezogen, der am Tag der Abnahme der ersten positiven Blutkultur gemessen wurde.

Es wurde folgende Einteilung der o.g. Parameter vorgenommen:

a. Temperatur

I	< 38,0° C	normal bis subfebril
II	38,0 - 39,0° C	febril
III	> 39,0° C	septisch

b. Leukozytenzahl im peripheren Blutbild

I	< 10000/cmm	normal
II	10000-20000/cmm	Leukozytose
III	> 20000/cmm	ausgeprägte Leukozytose

c. BSG

I	< 9 mm	nach der 1. Stunde	normal
II	9-50 mm	nach der 1. Stunde	pathologische Beschleunigung
III	> 50 mm	nach der 1. Stunde	extreme Beschleunigung

II.2.8 Resistenzspektrum

Bei allen Enterokokken-positiven Blutkulturen wurden Antibiogramme angefertigt.
Im Hinblick auf die Resistenzlage finden hier folgende Antibiotika Berücksichtigung:

Penicillin, Ampicillin, Cefazolin, Tetracyclin, Chloramphenicol, Streptomycin, Gentamycin, Erythromycin, Vancomycin.

II.2.9 Antibiotische Therapie und Verlauf

Bei jedem Fall wurden Art und Dauer der antibiotischen Therapie registriert. Es wurden kategorisiert:

Therapiebeginn:

Als Bezugsdatum wurde der Tag der Entnahme der ersten positiven Blutkultur genommen.

I Beginn der Therapie am Tag der Kulturentnahme
II Beginn einen Tag nach der Kulturentnahme
III Beginn später als einen Tag
IV keine antibiotische Therapie

Therapieerfolg:

Als Parameter zur klinischen Verlaufskontrolle wurde wie schon bei der Frage nach dem Infektionserwerb die Körpertemperatur herangezogen. Als Therapieerfolg wurde das Absinken der Körpertemperatur in den subfebrilen Bereich, $< 38{,}0^{\circ}$ C, festgelegt, bezogen auf den Tag der Kulturentnahme (Tag 0).

I 0 bis 2 Tage
II 3 bis 7 Tage
III 8 bis 28 Tage
IV > 28 Tage
V nie bis Entlassung oder Tod

Therapiedauer:

Es wurde die antibiotische Therapie vom Tag der Blutkulturentnahme an betrachtet.

I bis 7 Tage

II 8 bis 14 Tage

III 15 bis 28 Tage

IV > 28 Tage

Des weiteren wurden die Fälle mit antibiotischer Therapie ohne letalen Ausgang isoliert.

Stationärer Aufenthalt:

Der stationäre Aufenthalt der Patienten nach Abnahme der ersten positiven Blutkultur wurde mit Hilfe folgender Gruppeneinteilung ausgewertet:

I bis 14 Tage

II 15 bis 28 Tage

III > 28 Tage

Art der Therapie:

Die Therapie wurde besonders im Hinblick auf die Wahl des Antibiotikums untersucht. Zur Beurteilung der antibiotischen Therapie wurden sowohl die Resistenztestung des isolierten Keimes in vitro als auch die allgemeingeltenden Richtlinien zur Behandlung von Enterokokken-Septikämie und -Endokarditis herangezogen (55).

Alle gegebenen Antibiotika und Antibiotikakombinationen wurden aufgelistet und eingestuft.

— "richtige Therapie"

Hierunter wurden sowohl die Therapien erster Wahl als auch diejenigen, die als beste Alternative zur ersten Wahl, z.B. bei Unverträglichkeit, anzusehen sind, zusammengefaßt.

Fälle, bei denen zusätzlich zur Therapie erster Wahl noch Antibiotika hinzugegeben wurden (z.B. bei zusätzlicher Infektion), sind natürlich schematisch hier einzuordnen.

— "bedingt richtige Therapie"

Hierunter wurden Antibiotika "zweiter" Wahl, die z.B. bei Unverträglichkeit, Mischinfektionen, Begleitinfektionen oder sonstigen Gründen gegeben wurden, zusammengefaßt.

— "falsche Therapie"

Resistenz der Keime oder z.B. bei Mischinfektion Unberücksichtigung der Enterokokken.

Neben dieser Einstufung spielt der Verlauf der Therapiewahl eine Rolle. Ein Wechsel der Therapie wurde registriert und ebenso, ob und wie die Therapie neu gewählt wurde nach der Resistenztestung des aus der Blutkultur isolierten Keimes.

II.2.10 Letalität

Es wurden vier Gruppen gebildet für den Zeitraum von der Abnahme der ersten positiven Blutkultur bis zum Eintritt des Todes.

I	0 bis 2 Tage
II	3 bis 7 Tage
III	8 bis 28 Tage
IV	> 28 Tage

Sowohl bei der Einteilung des stationären Aufenthaltes als auch der Letalität ist sicherlich zu berücksichtigen, daß verschiedene Faktoren wie Grunderkrankungen schwerer Art, z.B. Malignome, terminale Niereninsuffizienz, die beide Pa-

rameter stark beeinflussen, nicht einbezogen werden können, was jedoch bei der Bewertung berücksichtigt werden soll.

II.2.11 Endokarditis

Die Endokarditis stellt eine häufig in Verbindung mit Enterokokken-Septikämie auftretende Organmanifestation dar (60). Endokarditis wurde klassifiziert als (a) gesichert, z.B. durch Sektion nach Exitus letalis oder Enterokokken-Nachweis an reserzierter Klappe, und (b) sehr wahrscheinlich, durch klinische Symptome und Verlauf, z.B. Auftreten eines neuen pathologischen Herzgeräusches bei Septikämie. Es wurden sowohl Patienten mit zugrundeliegender Herzkrankheit in der Anamnese als auch Patienten, bei denen Symptome ohne Vorerkrankung des Herzens auftraten, eingeschlossen.

III Ergebnisse

III.1 Septikämie, Fälle im Untersuchungszeitraum

Im untersuchten Zeitraum Januar 1970 bis Oktober 1982 traten 71 Fälle von Enterokokken-Septikämie auf. Drei der Patienten waren Kinder, die von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Die Krankenunterlagen von acht Patienten waren zur Auswertung nicht verfügbar.

Somit werden sechzig Fälle von Enterokokken-Septikämie analysiert.

Jahre	Anzahl der Fälle	%
1970	1	1,7
1971	-	-
1972	-	-
1973	1	1,7
1974	2	3,3
1975	4	6,7
1976	3	5,0
1977	3	5,0
1978	9	15,0
1979	11	18,3
1980	7	11,7
1981	10	16,7
1982	9	15,0
Gesamt	60	100,0

Tab. 1: Jahresverteilung der Fälle im Untersuchungszeitraum

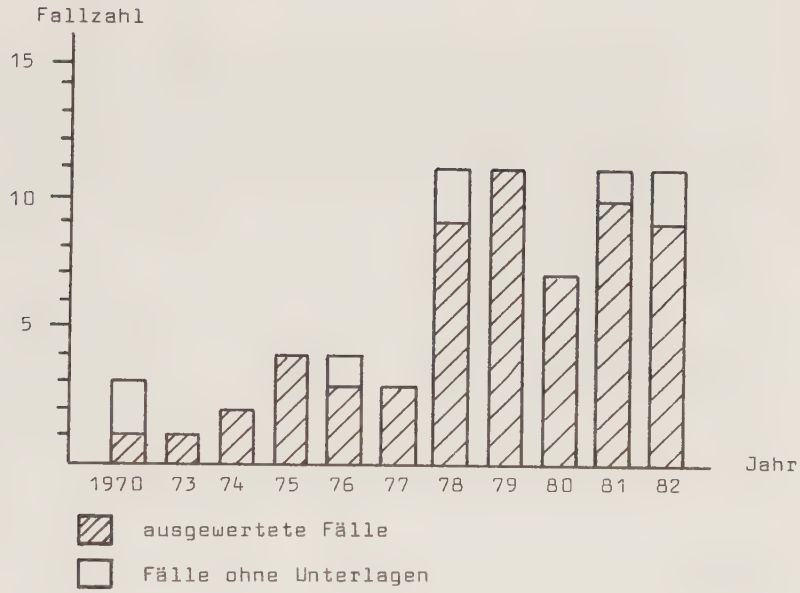


Abb. 1 Jahresverteilung der Fälle im Untersuchungszeitraum

Es zeigt sich von 1970 bis 1982 ein Anstieg der Enterokokken-Septikämien, wobei ein auffallend sprunghafter Anstieg im Jahre 1978 zu verzeichnen ist (1970 - 1977 23,3% der Fälle, 1978 - 1982 66,7% der Fälle), danach blieb die Anzahl annähernd konstant.

Eine deutlichere Aussage ermöglicht die Inzidenz der Enterokokken-Septikämie pro 1000 stationär im Zentrum der Inneren Medizin behandelter Patienten. Die Inzidenz stieg von 0,39 im Zeitraum 1970 bis 1977 auf 1,65 im Zeitraum 1978 bis 1982 pro 1000 Patienten.

III.2 Jahreszeitliche Verteilung

Abb. 2 zeigt die jahreszeitliche Verteilung der Fälle, bezogen auf den Monat der ersten Enterokokken-positiven Blutkultur.

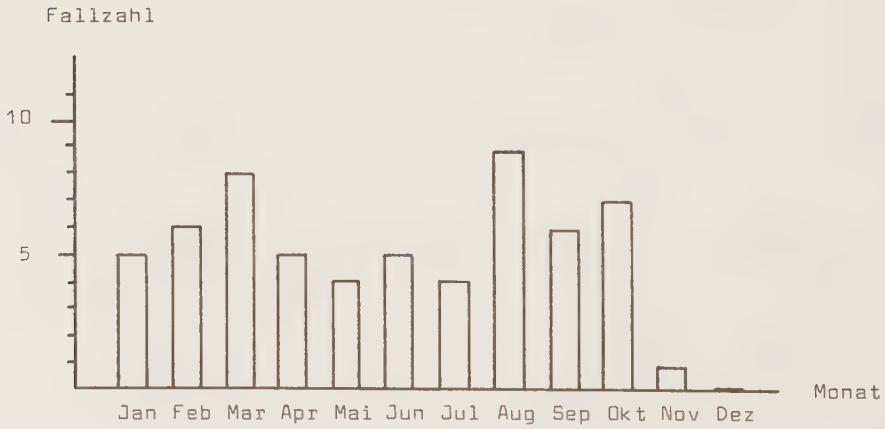


Abb. 2 Jahreszeitliche Verteilung der Septikämien

Es läßt sich keine deutliche jahreszeitliche Häufung feststellen.
Um Aussagen über die jahreszeitliche Verteilung im Verlauf der einzelnen Untersuchungsjahre zu machen, ist die Fallzahl zu gering.

III.3 Alter und Geschlecht

Von den sechzig untersuchten Patienten waren 37 (61,7%) männlich und 23 (38,3%) weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 55,6 Jahren. Der jüngste Patient war 16, der älteste 94 Jahre alt.

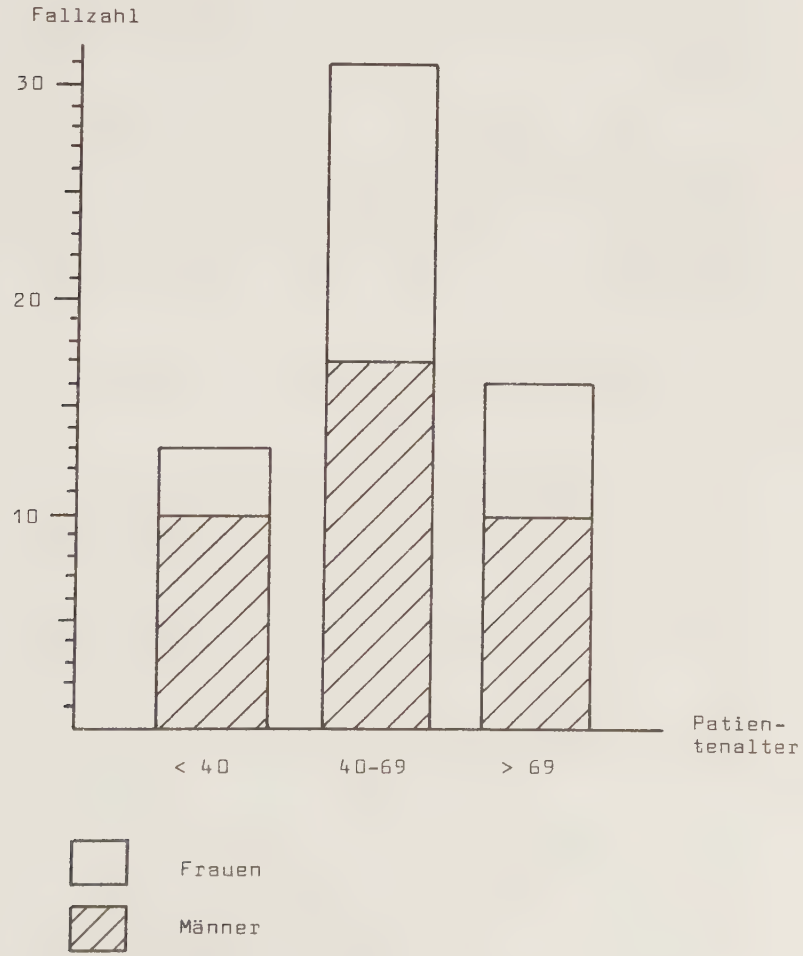


Abb. 3 Alters- und Geschlechtsverteilung

In die Altersgruppe

I fallen 13 Patienten, 10 männliche und 3 weibliche

II fallen 31 Patienten, 17 männliche und 14 weibliche

III fallen 16 Patienten, 10 männliche und 6 weibliche

Es liegt ein deutlicher Gipfel des Erkrankungsalters zwischen 40 und 69 Jahren (51,7%). Die untere und obere Altersgruppe sind annähernd gleich repräsentiert (21,7% bzw. 26,7%).

Eine genauere Betrachtung der Gruppe der 40- bis 69jährigen ergibt, daß von den 31 Patienten 7 zwischen 40 und 49 Jahren, 11 zwischen 50 und 59 Jahren und 13 zwischen 60 und 69 Jahren alt sind, d.h. daß innerhalb der größten Gruppe des Erkrankungsalters eine Verschiebung zum höheren Alter hin besteht.

Tab. 2 verdeutlicht die Geschlechtsverteilung auf die Altersgruppen.

Altersgruppe	Anzahl der Fälle	(%)	Männer	(%)	Frauen	(%)
I < 40	13	(21,7)	10	(27,0)	3	(13,0)
II 40-69	31	(51,7)	17	(45,9)	14	(60,9)
III > 69	16	(26,7)	10	(27,0)	6	(26,1)
Gesamt	60	(100,0)	37	(100,0)	23	(100,0)

Tab. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Altersgruppe I sind die Männer relativ zu den Frauen überrepräsentiert (76,9% zu 23,1%, im Gesamtgut 61,7% zu 38,3%). In der größten Altersgruppe II der 40- bis 69jährigen läßt sich eine relativ stärkere Erkrankungsrate von Frauen als von Männern feststellen. In der Altersgruppe III verhält sich die Geschlechtsverteilung wie im gesamten Patientenkollektiv. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt also, daß beim weiblichen Geschlecht die Häufung des mittleren Erkrankungsalter stärker als beim männlichen Geschlecht ausgeprägt vorliegt.

III.4 Grunderkrankungen

Abb. 4 zeigt die Verteilung der Fälle auf die vier Gruppen von Grunderkrankungen.

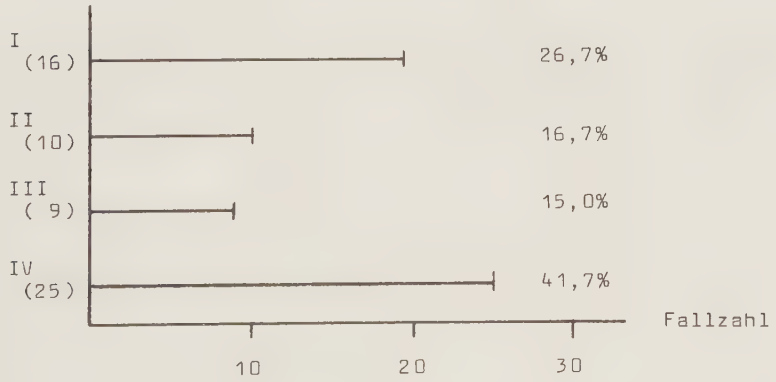


Abb. 4 Verteilung der Grunderkrankungen

In die Gruppe I - Malignome, Zytostatika- bzw. immunsuppressive Therapie - fallen 16 Patienten (26,7%). Es handelt sich in der Mehrheit um Karzinome (10), drei maligne Lymphome, eine Leukämie, eine Zytostatika- und eine immunsuppressive Therapie.

In der Gruppe II - schwere chronische Erkrankungen - lassen sich 10 Fälle (16,7%) einordnen, davon über die Hälfte (n = 6) mit terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Dialysebehandlung.

Die Gruppe III - chronische Erkrankungen - beinhaltet 9 Fälle (15,0%) verschiedenster Erkrankungen (Diabetes, rez. ischämische Attacken, chronische Cholecystolithiasis, Heroinsucht, praeterminale Niereninsuffizienz).

Die Gruppe IV - nicht chronisch Kranke - enthält mit 25 Patienten (41,7%) die größte Fallzahl. Besonders groß ist hier die Anzahl der Kranken mit Zustand post operationem mit 13, davon 5 nach Herzklappenersatz und 1 nach Bypass-OP. Des weiteren dieser Gruppe zugehörig sind 4 Polytraumatisierte, 3 Patienten mit akut aufgetretener Herzinsuffizienz, 1 Herzinfarkt, 1 apoplektischer Insult, 1 Zustand nach Reanimation, 1 akut aufgetretene Cholecystitis.

Um über die Verteilung der Grunderkrankungen in Einjahreszeiträumen im gesamten Untersuchungszeitraum von 12 Jahren eine Aussage machen zu können, ist die Fallzahl zu gering.

Die Altersverteilung der Grunderkrankungen zeigt, daß in jeder Gruppe I bis IV wie im gesamten Patientengut die mittlere Altersgruppe (40 bis 69 Jahre) am stärksten vertreten ist.
Es lassen sich folgende Auffälligkeiten feststellen:
In der häufigsten Erkrankungsgruppe IV - nicht chronisch Kranke - liegt eine annähernd gleiche Altersverteilung wie im Gesamtkollektiv vor.

In der Gruppe I - Malignome etc. - findet sich eine Überrepräsentation der über 69jährigen (37,5%), es finden sich relativ wenige Patienten zwischen 40 und 69 Jahren.

In der Gruppe der chronisch Schwerkranken und besonders der chronisch Kranken läßt sich eine deutlich stärkere Vertretung als im Gesamtgut durch die mittlere Altersgruppe der 40- bis 69jährigen feststellen (60,0% bzw. 66,7%).

Die Geschlechtsverteilung auf die verschiedenen Krankheitsgruppen zeigt, daß das weibliche Geschlecht in der Gruppe I - Malignome etc. - stärker als das männliche (62,5% gegenüber 37,5%) betroffen ist, in der Gruppe IV dagegen die komplementäre Verteilung, d.h. Überrepräsentation der Männer (76,0% gegenüber Frauen 24,0%) vorliegt. Die Geschlechtsverteilung in den Krankheitsgruppen II und III verhält sich unauffällig, d.h. wie im Gesamtkollektiv.

III.5 "Community-acquired"- oder Krankenhausinfektion

Wie bereits oben ausgeführt, diente bei gesicherter Septikämie der Zeitpunkt der Erhöhung der Körpertemperatur auf oder über 38,0° C als entscheidender Parameter zur Unterscheidung, ob die Infektion als extern oder im Krankenhaus erworben eingestuft wurde.
Ein Auftreten der klinischen Zeichen der Septikämie innerhalb von zwei Tagen, also eine "community-acquired" Septikämie, lag bei 22 Patienten (36,7%) vor. Bei 38 Patienten (63,3%) war die Septikämie als Folge nosocomialer Infektion zu betrachten.

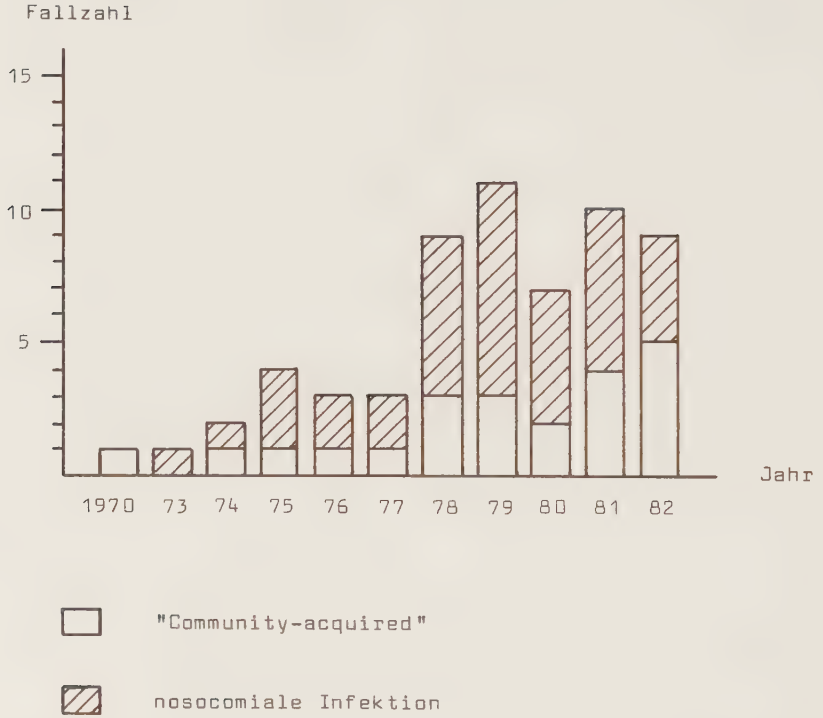


Abb. 5 "Community-acquired"- und nosocomiale Infektion im Untersuchungszeitraum

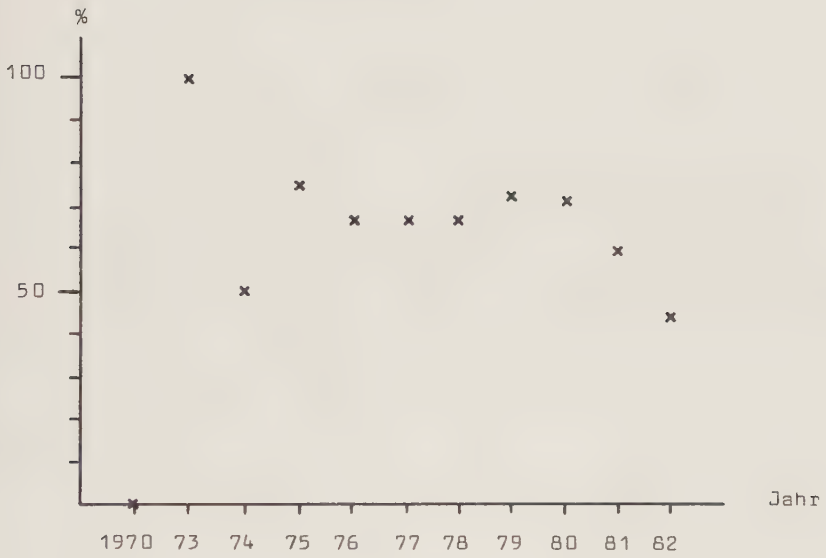


Abb. 6 Prozentualer Anteil der nosocomialen Infektion am Gesamtkollektiv

Es zeigt sich, daß die unter 40jährigen relativ weniger Septikämie als Folge nosocomialer Infektion aufweisen (46,2%), die über 69jährigen dagegen relativ häufiger betroffen sind (75,0%).
Die Geschlechtsverteilung verhält sich wie im Gesamtkollektiv.

Bei Betrachtung der Art der Grunderkrankung ist auffällig, daß in der Gruppe der chronisch Kranken (III) nicht wie im Gesamtkollektiv die nosocomiale, sondern die extern acquirierte Infektion im Vordergrund steht (33,3% nosocomial, 66,7% "community-acquired"). Die übrigen Gruppen von Grunderkrankungen weisen eine annähernd gleiche Verteilung wie das Gesamtkollektiv auf.

III.6 Ausgangspunkt der Septikämie

Es ist häufig sehr schwierig, nach Auftreten der Septikämie die Eintrittspforte zu eruieren.
Bei dieser Studie, die retrospektiv angelegt ist, tritt die Schwierigkeit hinzu, daß jede Information nur dem Krankenblatt entnommen werden kann und sehr häufig keine schriftlichen Unterlagen bezüglich der Eintrittspforte vorhanden sind. Somit konnten der Gruppe I zugehörig, d.h. Ausgangspunkt der Septikämie sicher bekannt, nur 13 Fälle zugeordnet werden (21,7%).

Diese gesicherten Eintrittspforten der Enterokokken-Septikämie waren wie folgt:

peripherer Venenkatheter	4
interner Venenkatheter	1
infizierter Shaldon-Katheter bei Dialyse	1
infizierte Cimino-Fistel bei Dialyse	1
externe Drainage im Ductus hepaticus	2
Urogenitaltrakt	3
Haut (diabetische Gangrän)	1

Zwei der Patienten hatten die Septikämie extern erworben.

Obwohl von den 38 Patienten, die die Infektion erst im Krankenhaus acquirierten, 27 permanente Gefäßzugänge wie periphere oder interne Venenkatheter hatten, ist, wie oben aufgeführt, ein sicherer Nachweis als Eintrittspforte nur in 5 Fällen erfolgt.

III.7 Klinische Parameter

Untersucht wurden Körpertemperatur, Leukozytenzahl im peripheren Blutbild und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren in der ersten Stunde am Tag der Abnahme der ersten positiven Blutkultur. Die Verteilung dieser klinischen Parameter bei Enterokokken-Septikämie zeigt die folgende Tabelle:

Temperatur	n	%	Leukozyten	n	%	BSG	n	%
< 38	2	3,4	< 10000	16	29,6	< 9	2	7,7
38-39	27	46,6	10000 b. 20000	27	50,0	9 b. 50	9	34,6
> 39	29	50,0	> 20000	11	20,4	>50	15	57,7
Gesamt	58	100,0		54	100,0		26	100,0

Tab. 3: Verteilung der klinischen Parameter, Körpertemperatur in ^{o}C, Leukozyten/cmm, BSG nach der 1. Stunde

a. Temperatur

Die Erhöhung der Körpertemperatur ist in der Regel das erste klinische Zeichen der Septikämie. Ein plötzlicher Anstieg aus dem Normbereich gibt dem Arzt Veranlassung zur Verdachtsdiagnose Septikämie und zur routinemäßigen Abnahme einer Blutkultur.

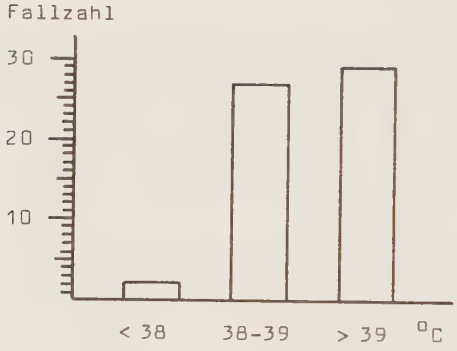


Abb. 7 Verteilung der Körpertemperatur

Bei 96,3% der Patienten lag die Körpertemperatur am Abnahmetag der positiven Blutkultur über 38,0° C, bei 50,0% der Fälle lagen sogar septische Temperaturen, d.h. über 39,0° C vor. Lediglich bei zwei Patienten wurde eine Temperatur unter 38,0° C gemessen.
Zur Beantwortung der Frage, warum bei diesen beiden Patienten Blutkulturen entnommen wurden, obwohl das wichtige klinische Zeichen Fieber fehlte, seien diese kurz vorgestellt:

Kasuistik 1:

1978, weiblich, 59 Jahre. Stationäre Aufnahme mit der Diagnose Gallenblasenkarzimon mit ausgedehnter Metastasierung, ausgeprägte Anämie und Zeichen eines Verschlußikterus. Die Patientin wurde vom Aufnahmetag an symptomatisch behandelt mit Bluttransfusionen und parenteraler Ernährung, des weiteren erfolgte eine präventive antibiotische Therapie mit Cefoxitin und Tobramycin. Die Patientin zeigte vom Aufnahmetag an rezidivierend Schüttelfrost ohne Temperaturanstieg, so daß mehrfach Blutkulturen abgenommen wurden, welche unter antibioti-

scher Therapie negativ ausfielen, schließlich vier Wochen nach Aufnahme bei unverändertem klinischen Bild Nachweis von Enterokokken in der Blutkultur.

Kasuistik 2:

1981, männlich, 54 Jahre. Stationäre Aufnahme mit der seit vier Wochen bestehenden Verdachtsdiagnose Endokarditis lenta bei zugrundeliegender Erkrankung einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie. Bei Aufnahme kein Fieber, wegen der Verdachtsdiagnose Abnahme von Blutkulturen, in denen Enterokokken nachgewiesen wurden.

Sowohl die Gruppe der Patienten mit Temperaturen zwischen 38,0° C und 39,0° C als auch die Gruppe der Patienten mit septischen Temperaturen über 39,0° C zeigen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung keine Besonderheiten, d.h. die Verteilung ist wie im Gesamtkollektiv.

Hinsichtlich des Infektionszeitpunktes, d.h. extern oder im Krankenhaus erworbene Infektion, läßt sich folgendes feststellen: Es weisen relativ mehr Patienten mit extern acquirierter Infektion septische Temperaturen auf, die Fälle von Krankenhausinfektion zeigen relativ häufiger Temperaturen zwischen 38,0° C und 39,0° C. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß stationär behandelte Patienten ständiger ärztlicher Überwachung unterliegen, somit frühzeitig bei Fieberanstieg die Diagnose Septikämie gestellt wird und eine Einleitung der Therapie den weiteren Temperaturanstieg verhindert.

Bei Betrachtung der Grunderkrankungen fällt auf, daß die chronisch Kranken und chronisch Schwerkranken relativ häufiger im Temperaturbereich 38,0° C bis 39,0° C zu finden sind, während die Gruppe der akuten Erkrankungen (IV) im Bereich der septischen Temperaturen überrepräsentiert ist.

Auch hier läßt sich vermuten, daß die Indikation zur Entnahme einer Blutkultur bei Patienten mit länger bestehendem Infektionsrisiko eher gestellt wird, d.h. bevor es zu einem starken Temperaturanstieg gekommen ist.

b. Leukozyten

Bei 54 Patienten wurde bei Verdacht auf das Vorliegen einer Septikämie, d.h. am Abnahmetag der positiven Blutkultur, die Leukozytenzahl am peripheren Blutbild bestimmt.

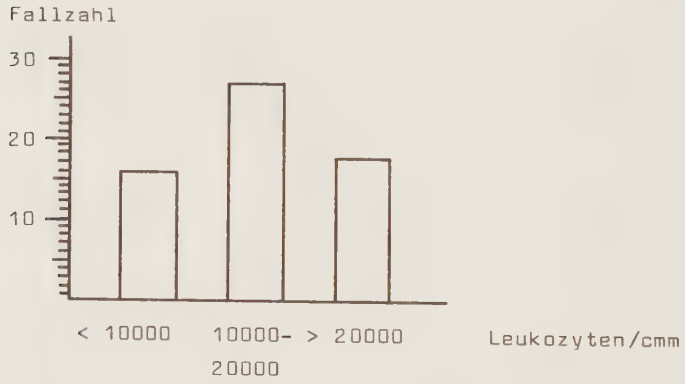


Abb. 8 Verteilung der Leukozyten

Es zeigt sich in 70,4% der Fälle eine Leukozytose über 10000/cmm, in 20,4% findet sich sogar eine ausgeprägte Leukozytose über 20000/cmm. In dieser Gruppe liegt der Durchschnitt bei 25400/cmm, eine Leukämie mit 37000/cmm ausgeschlossen. Bei 29,6% der Patienten zeigt sich kein Anstieg der Leukozyten über 10000/cmm.

Bei der Altersverteilung der Patienten zeigt sich, daß die über 69jährigen in der Gruppe mit extremer Leukozytose unterrepräsentiert sind, dagegen relativ häufiger ohne Anstieg der Leukozyten reagieren. Die jüngeren Pa-

tienten (unter 40jährigen) zeigen ein fast gegensätzliches Verhalten: Unterrepräsentation in der Gruppe ohne Leukozytenanstieg, Überrepräsentation in der Gruppe mit extremem Leukozytenanstieg. Die mittlere Altersgruppe verhält sich unauffällig.

Die Geschlechtsverteilung ist unauffällig.

In bezug auf die Grunderkrankungen zeigt sich, daß mit akuten Erkrankungen (IV) überproportional häufig eine extreme Leukozytose auftritt, dagegen bei Malignomen, immunsuppressiver- und Zytostatikatherapie (I) überproportional häufig keine Leukozytose auftritt.

Es läßt sich eine Korrelation zwischen Leukozytenanstieg und Anstieg der Körpertemperatur feststellen. Von den 10 Patienten mit extremen Leukozytenzahlen über 20000/cmm (eine Leukämie ausgeschlossen) weisen 8 septische Temperaturen über $39,0^{\circ}$ C, 5 sogar $\geq 40,0^{\circ}$ C auf. In der Gruppe ohne Leukozytose (n = 16) zeigen sich wesentlich seltener septische Temperaturen (n = 3).

Wie oben schon erwähnt, konnte das Differentialblutbild keiner näheren Auswertung zugeführt werden, da es nur in 10 Fällen vorlag. Es sei hier kurz erwähnt, daß in 8 Fällen eine Linksverschiebung mit 4 oder mehr Prozent Stabkernigen vorlag, in 2 Fällen weniger als 4 Stabkernige pro 100 ausgezählter Zellen, also keine Linksverschiebung im Differentialblutbild vorgefunden wurde.

c. BSG

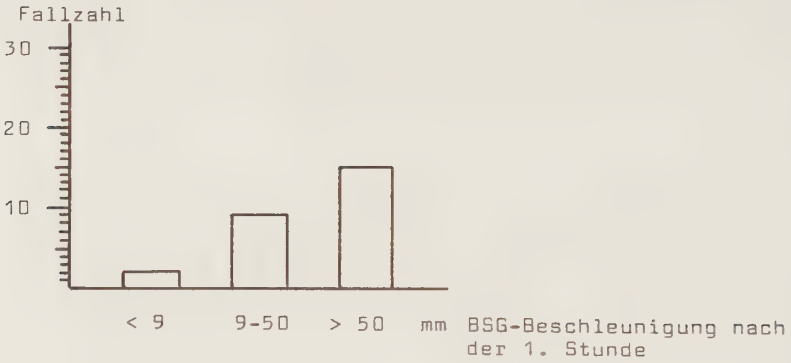


Abb. 9 Verteilung der BSG

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als Paramter entzündlicher Aktivität wurde nur bei 26 Patienten bestimmt. Hierbei zeigte sich in 34,6% eine mäßige Beschleunigung zwischen 9 und 50 mm nach der ersten Stunde, 57,7% wiesen eine ausgeprägte Beschleunigung über 50 mm auf. Da nur bei knapp der Hälfte (43,3%) der Patienten ein Wert für die BSG vorliegt, sind Aussagen bezüglich des Gesamtkollektivs nur beschränkt möglich. Es läßt sich feststellen, daß wie die Köpertemperatur- auch die BSG-Erhöhung ein fast immer bei Septikämie vorliegendes klinisches Zeichen darstellt.

Bezüglich der Korrelation zu den übrigen klinischen Parametern zeigt sich, daß eine extreme BSG-Beschleunigung in fast allen Fällen mit einer Leukozytose einhergeht, eine mäßige BSG-Beschleunigung nie mit einer extremen Leukozytose.
Aus dieser Beziehung geht hervor, daß eine starke BSG-Erhöhung mit einer starken Temperaturerhöhung zusammen auftritt.

III.8 Resistenzspektrum

Die im Infektionslaboratorium des Zentrums der Inneren Medizin angefertigten Antibiogramme der aus den Blutkulturen isolierten Enterokokkenstämme zeigten folgende Verteilung:

		n	%
Penicillin			
(45 Stämme getestet)	sensibel	33	73,3
	resistent	12	26,7
Ampicillin			
(50 Stämme getestet)	sensibel	50	100,0
	resistent	0	0,0
Cefazolin			
(34 Stämme getestet)	sensibel	20	58,8
	resistent	14	41,2
Tetracyclin			
(50 Stämme getestet)	sensibel	31	62,0
	resistent	19	38,0
Chloramphenicol			
(48 Stämme getestet)	sensibel	42	87,5
	resistent	6	12,5
Streptomycin			
(30 Stämme getestet)	sensibel	3	10,0
	resistent	27	90,0
Gentamycin			
(52 Stämme getestet)	sensibel	39	75,0
	resistent	13	25,0
Erythromycin			
(47 Stämme getestet)	sensibel	41	87,2
	resistent	6	12,8

Vancomycin			
(47 Stämme getestet)	sensibel	47	100,0
	resistent	0	0,0

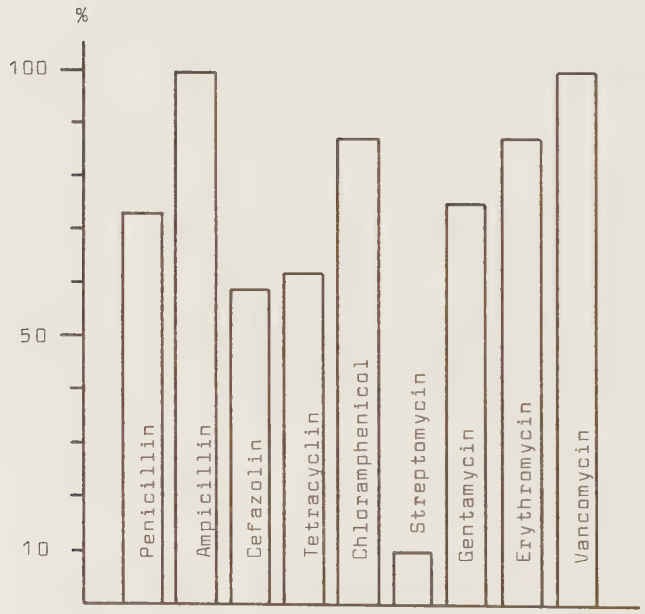


Abb. 10 Sensibilität der isolierten Enterokokkenstämme

III.9 Antibiotische Therapie und Verlauf

Alle sechzig analysierten Fälle von Enterokokken-Septikämie wurden antibiotisch behandelt. 59 Patienten erhielten eine richtige oder bedingt richtige Therapie (98,3%). Lediglich in einem Fall erfolgte eine sicher falsche Therapie.
39 Patienten wurden aus der Klinik entlassen. Bei 21 Fällen kam es während des stationären Aufenthaltes zum Exitus letalis (35,0%).

9.1 Therapiebeginn

Bei 35 Patienten (91,7%) erfolgte der Beginn der antibiotischen Therapie am Tag der Entnahme der Blutkultur oder einen Tag danach. Lediglich bei 5 Patienten (8,3%) wurde später als einen Tag nach Kulturentnahme mit der Antibiose begonnen.

Therapiebeginn bezogen auf BK	n	%
I am BK-Tag	50	83,3
II 1 Tag danach	5	8,3
III später als 1 Tag danach	5	8,3
Gesamt	60	100,0

Tab. 4: Verteilung des Therapiebeginns, bezogen auf den Tag der Entnahme der Blutkultur (BK)

Bei den fünf Patienten, die später als einen Tag nach der Blutkultur antibiotisch anbehandelt wurden, begann die Therapie in vier Fällen am zweiten und in einem Fall am dritten Tag.
Es erfolgte also in fast allen Fällen ein Beginn der antibiotischen Therapie vor dem Vorliegen des Ergebnisses der Blutkultur und des Antibiogramms. Bei diesen 55 Patienten wurde ein Wechsel der Therapie nach dem Ergebnis der Blutkultur und des Antibiogramms in 16 Fällen (29,1%) vorgenommen. Fast ausnahmslos wurden diese Fälle zunächst kurzzeitig mit einem Cefalosporin behandelt. In 39 Fällen erfolgte in bezug auf das Ergebnis der Blutkultur und des Antibiogramms kein Therapiewechsel.

In den fünf Fällen, die später als einen Tag nach Abnahme der Blutkultur anbehandelt wurden, begann die antibiotische Therapie jeweils sofort nach dem Ergebnis, es handelte sich in vier Fällen um Patienten mit dem Verdacht einer Endokarditis, der bestätigt wurde (siehe unter "Endokarditis"), in einem Fall um eine Patientin mit Fieberanstieg nach perkutaner transhepatischer Cholangiographie. Dieser Fall wird im folgenden kurz angeführt:

Kasuistik 3:

1980, weiblich, 69 Jahre. Stationäre Aufnahme zur Abklärung eines rezidivierenden cholostatischen Ikterus. Eine Woche nach Aufnahme Durchführung einer perkutanen transhepatischen Cholangiographie (PTC), im Anschluß daran Schüttelfrost und Temperaturanstieg auf 39,0° C. Am gleichen Tag Abnahme von drei Blutkulturen, in denen Enterokokken nachgewiesen wurden. Einen Tag danach Temperaturanstieg auf 40,5° C. Zwei Tage nach PTC und Kulturentnahme Beginn einer antibiotischen Therapie mit Cefotaxim über 23 Tage bis zur Entlassung. Entfieberung innerhalb eines Tages, d.h. innerhalb dreier Tage nach Blutkultur-Abnahme.

In den übrigen vier Fällen wurde jeweils zwei und einmal drei Tage nach Blutkulturentnahme mit der Therapie begonnen.

Der Beginn der antibiotischen Therapie erfolgte in 91,7% der Fälle noch am Tag der Blutkultur-Abnahme oder einen Tag danach. Dies zeigt, daß unabhängig von Alter und Grunderkrankung bei Verdacht auf Vorliegen einer Septikämie mit der Antibiose begonnen wird. Der wichtigste klinische Parameter ist die Körpertemperatur, die in 96,6% der Fälle über 38,0° C lag.

9.2 Therapieerfolg

Die Körpertemperatur dient auch als wichtiger Parameter zur Beurteilung des Verlaufs der Septikämie. Tabelle 5 zeigt das Verhalten der Körpertemperatur nach Abnahme der positiven Blutkultur. Gemessen wurde der Zeitraum in Tagen, in dem die Körpertemperatur bleibend unter 38,0° C, also in den subfebrilen Bereich, sank.

Tage n. BK bis Temperatur < 38,0° C		n	%
I	0- 2 Tage	26	43,3
II	3- 7 Tage	18	30,0
III	8-28 Tage	6	10,0
IV	> 28 Tage	1	1,7
V	nie bis Entlassung o. Tod	9	15,0
Gesamt		60	100,0

Tab. 5: Verhalten der Körpertemperatur nach positiver Blutkultur

Es zeigt sich, daß 73,3% der Patienten innerhalb einer Woche entfieberten, fast die Hälfte (43,3%) sogar innerhalb von zwei Tagen.
Neun Patienten blieben immer im febrilen Bereich (15,0%), von diesen neun verstarben acht (s.u.).

Betrachtet man den Verlauf der Entfieberung (I-V) in bezug auf die Höhe der initialen Körpertemperatur, so zeigt sich, daß hier keine Rückschlüsse möglich sind. Die Patienten mit Temperaturen von 38,0° C - 39,0° C am Blutkulturentnahmetag entfiebern im gleichen Verhältnis wie die Patienten mit septischen Temperaturen über 39,0° C (40,7% bzw. 44,8% innerhalb von zwei Tagen und 33,3% bzw. 31,0% innerhalb von drei bis sieben Tagen).
Das gleiche läßt sich in bezug auf die initiale Leukozytenzahl im peripheren Blutbild feststellen. Die Patienten ohne Leukozytose zeigen einen ähnlichen Verlauf der Körpertemperatur wie die Patienten mit starker (10000-20000/cmm) oder ausgeprägter (über 20000/cmm) Leukozytose.
Das bedeutet, daß die Höhe der initialen klinischen Parameter Körpertemperatur, Leukozytenzahl und BSG-Beschleunigung keinen Hinweis auf die Länge des weiteren Verlaufs der Septikämie gibt.

Die älteren Patienten (Alter > 69 Jahre) entfiebern relativ sehr schnell, 68,8% innerhalb von zwei Tagen. Die Gruppe der 40- bis 69jährigen zeigt im Verlauf ein Absinken der Körpertemperatur relativ häufiger erst zwischen drei und sieben Tagen (48,4%). Bei den jüngeren Patienten (< 40 Jahre) fällt auf, daß von 13 Fällen 6 (46,2%) nie entfieberten, wobei 5 verstarben (siehe auch unter "Letalität").

Die Patienten der Erkrankungsgruppe IV (akute Erkrankungen) zeigen einen relativ protrahierten Verlauf der Septikämie. Nur 56,0% entfiebern innerhalb der ersten Woche (gegenüber 77,3% im Gesamtkollektiv), 44,0% später, wobei 24,0% überhaupt nicht entfiebern. Patienten der Erkrankungsgruppen II

und III (schwer chronisch und chronisch Kranke) zeigen einen relativ schnelleren Verlauf. 90,0% bzw. 100,0% zeigen ein Absinken der Körpertemperatur in den subfebrilen Bereich innerhalb der ersten Woche. Die Patienten mit Malignomen, Zytostatika- oder immunsuppressiver Therapie verhalten sich wie das Gesamtkollektiv.

Betrachtet man den Verlauf der Septikämie bei unterschiedlichem Infektionserwerb ("community-acquired"- oder Krankenhausinfektion), läßt sich kein wesentlicher Unterschied in bezug auf die Länge des Infektionsverlaufes feststellen.

Es läßt sich keine differenzierte Aussage machen, inwieweit eine Beziehung zwischen Beginn der Therapie und Verlauf der Septikämie besteht, da bei fast allen Patienten unverzüglich mit der antibiotischen Therapie begonnen wurde (91,7%) (s.o.). Es zeigt sich, daß trotz sofortigem Therapiebeginn bei fast allen Patienten dennoch ein unterschiedlicher Verlauf vorliegt.

9.3 Therapiedauer

Es wurde die Dauer der antibiotischen Therapie vom Zeitpunkt der Abnahme der ersten Enterokokken-positiven Blutkultur an analysiert.
Alle sechzig Patienten wurden antibiotisch behandelt, im Gesamtkollektiv zeigte sich folgende Verteilung:

Dauer der antibiotischen Therapie vom Blutkulturentnahmetag an

		n	%
I	bis 7 Tage	17	28,3
II	8-14 Tage	16	26,7
III	15-28 Tage	11	18,3
IV	> 28 Tage	16	26,7
		60	100,0

Es erscheint sinnvoll, bei der Auswertung die Fälle, welche letal ausgehen, getrennt zu analysieren, da die Dauer der Therapie dadurch limitiert wird (siehe unter "Letalität").

Therapiedauer v. BK-Tag an	n	%
I bis 7 Tage	10	25,6
II 8-14 Tage	9	23,1
III 15-28 Tage	9	23,1
IV > 28 Tage	11	28,2
Gesamt	39	100,0

Tab. 6: Verteilung der Therapiedauer vom Blutkulturentnahmetag an ohne die Gestorbenen

Es zeigt sich eine relativ gleichmäßige Verteilung in die Gruppen der Therapiedauer.

Fast die Hälfte der Patienten wurde 8 bis 28 Tage antibiotisch therapiert (46,2%). Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei 20,4 Tagen. Es zeigte sich keine nennenswerte Änderung im Untersuchungszeitraum. 1970 bis 1977 betrug die durchschnittliche Dauer der antibiotischen Therapie 21,7 Tage, 1978 bis 1982 waren es 20,1 Tage.
11 Patienten (28,2%) wurden länger als 28 Tage behandelt, die Dauer variierte von 29 bis 85 Tage, im Durchschnitt 43,1 Tage. Bei diesen 11 Patienten handelte es sich in sechs Fällen um Endokarditiden, einen Zustand nach coronarem Bypass, eine diabetische Gangrän, eine Pharyngealphlegmone, einen

retroperitonealen Abzeß und einen Zustand nach Nekroseausräumung am Unterschenkel.

Jüngere Patienten (unter 40jährige) erfahren relativ häufiger eine kürzere Therapiedauer (57,1% bis zu 7 Tagen). Patienten der mittleren Altersgruppe (40- bis 69jährige) weisen relativ längere Therapiedauern auf: 35% über 28 Tage, nur 15% bis zu 7 Tagen. Die Fälle der Altersgruppe III (über 69jährige) zeigen eine relativ größere Häufung in der Dauer der Therapie von 8 bis 28 Tagen (56,0%).

Die Dauer der Therapie korreliert auch mit der Art der Grunderkrankung. Während Patienten der Erkrankungsgruppe I, Malignome etc., eine kürzere Therapiedauer erfahren, finden sich Patienten mit akuten Erkrankungen IV überrepräsentiert lange behandelt, 47,1% über 28 Tage. Chronisch Kranke und -Schwerkranke sind unauffällig, d.h. wie im Gesamtkollektiv, in der Behandlungsdauer.

Die Analyse der Therapiedauer in bezug zum Therapieerfolg, gemessen am Absinken der Körpertemperatur in den subfebrilen Bereich, zeigt, daß schnelles Entfiebern mit einer kürzeren und ein protrahierter Verlauf mit einer längeren Antibiose einhergeht. Somit ergibt sich, daß Patienten mit akuten Erkrankungen, die einen protrahierten Verlauf der Septikämie aufweisen, länger antibiotisch behandelt werden; ältere Patienten, die schneller entfiebern, kürzere Behandlungszeiten erfahren als Patienten der mittleren Altersgruppe. Die Körpertemperatur zeigt sich auch hier als ein ein Richtmaß darstellender klinischer Parameter.

Inwieweit die Dauer der Therapie vom Therapiebeginn abhängt, läßt sich hier nicht differenziert darstellen, da, wie ausführlich beschrieben, bei fast allen Patienten ein unverzügliches Einsetzen der Therapie vorliegt.

9.4 Art der Therapie

Alle Fälle von Enterokokken-Septikämie wurden antibiotisch behandelt. Für die Klassifizierung der Therapie ist entscheidend, welche Therapie nach Feststellung des Erregers Streptococcus faecalis durchgeführt wurde. Wie schon oben erwähnt, begann die Therapie in 91,7% der Fälle sofort bei Blutkulturentnahme. Bei 29,1% (n = 16) dieser Patienten (n = 55) erfolgte ein Wechsel nach dem Ergebnis der Blutkultur und des Antibiogramms, und zwar ausnahmslos innerhalb von zwei Tagen. Die dann erfolgende Therapie wurde als entscheidend für die Einteilung herangezogen. Keiner der Therapiewechsel führte zu einer schlechter eingestuften Therapie, fast alle dieser Patienten wurden kurzzeitig mit einem Cefalosporin behandelt.

Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Therapiearten im Gesamtkollektiv und Tabelle 8 gibt eine genaue Übersicht über die verschiedenen Antibiotika und -kombinationen.

Art der Therapie	n	%
"richtig"	36	60,0
"bedingt richtig"	23	38,3
"falsch"	1	1,7
Gesamt	60	100,0

Tab. 7: Verteilung der Therapiearten

"richtige" Therapie n = 36			
n	Antibiotika		
5	Penicillin	+	Gentamycin
5	Ampicillin	+	Gentamycin
2	Mezlocillin	+	Gentamycin
10	Azlocillin	+	Cefalosporin
1	Ampicillin	+	Cefoxitin
4	Ampicillin		
3	Mezlocillin		
1	Penicillin		
1	Azlocillin		
1	Chloramphenicol		
2	Erythromycin		
1	Azlocillin	+	Tetracyclin

Tab. 8a: Antibiotika und -kombinationen bei Enterokokken-Septikämie, "richtige" Therapie

"bedingt richtige" Therapie n = 23			
n	Antibiotika		
5	Cefotaxim		
2	Cefazolin		
1	Cefuroxim		
1	Cefoxitin		
3	Cefazolin	+	Gentamycin
1	Cefalothin	+	Gentamycin
1	Cefotaxim	+	Vancomycin
1	Cefalexin	+	Amoxicillin
1	Cefoxitin	+	Tobramycin
2	Cefazolin	+	Tobramycin
1	Cefotaxim	+	Lincomycin
1	Cefotaxim	+	Co-Trimoxazol
2	Co-Trimoxazol		
1	Gentamycin	+	Tetracyclin

Tab. 8b: Antibiotika und -kombinationen bei Enterokokken-Septikämie, "bedingt richtige" Therapie

"falsche" Therapie n = 1	
n	Antibiotika
1	Lincomycin

Tab. 8c: Antibiotika und -kombinationen bei Enterokokken-Septikämie, "falsche" Therapie

Nur ein Patient erhielt eine "falsche" Therapie. Es handelte sich um einen Patienten mit Sinus-valsalve-Aneurysma, der mit rezidivierenden Fieberschüben und akut aufgetretener globaler Herzinsuffizienz zur stationären Aufnahme kam. Es wurde der Verdacht auf eine Endokarditis erhoben. Postoperativ nach Aortenklappenersatz entwickelte er wiederum Fieber und Zeichen der Herzinsuffizienz. Eine antibiotische Therapie wurde mit Lincomycin durchgeführt. Nachdem in den mehrfach abgenommenen Blutkulturen Enterokokken nachgewiesen wurden, wurde der Patient jedoch vor Einsetzen einer suffizienten Therapie bei sehr schlechtem Allgemeinzustand auf Wunsch der Angehörigen in eine Klinik nahe seinem Heimatort verlegt.

Der Vergleich der verschiedenen Therapieformen erfolgt zwischen "richtiger" und "bedingt richtiger" Therapie, wobei, wie aus Tabelle 8b ersichtlich, unter "bedingt richtiger" Therapie weitgehend Cefalosporine allein oder in Kombination mit einem Aminoglykosid gegeben wurden.

Bei der Altersverteilung ergibt sich kein Unterschied hinsichtlich der Therapiewahl, d.h. in jeder Altersgruppe erfolgte "richtige" und "bedingt richtige" Therapie im gleichen Verhältnis wie im Gesamtkollektiv.

Die Wahl der Therapie zeigt bei der Art der Grunderkrankung (I-IV) ebenfalls die gleiche Verteilung wie im Gesamtkollektiv, d.h. keiner Gruppe von Grunderkrankung fiel eine abweichende Zuteilung von "richtiger" und "bedingt richtiger" Therapie zu. (Endokarditis s.u.)

Die Frage nach dem Verlauf der Septikämie, wobei die Entfieberung als Parameter herangezogen wird, kann wie folgt beantwortet werden: Die Patienten mit "richtiger" Therapie zeigen in 71,5% der Fälle ein Absinken der Körpertemperatur in den subfebrilen Bereich innerhalb von sieben Tagen, 42,9% sogar in den ersten zwei Tagen. Die Patienten mit "bedingt richtiger" Therapie weisen innerhalb einer Woche in 79,1% der Fälle subfebrile Temperaturen auf, 45,8% innerhalb zweier Tage. Von den neun Petienten, welche nicht entfieberten, wurden fünf (55,6%) antibiotisch "richtig" und vier (44,4%) antibiotisch "bedingt richtig" behandelt.

Der Verlauf der Septikämie zeigt also keine protrahierte Dauer bei vorwiegender Cefalosporin-Therapie.

Die Dauer der Therapie beträgt bei Patienten mit "richtiger" Antibiotikagabe in 42,9% der Fälle 8 bis 28 Tage (in 46,2% im Gesamtkollektiv), bei Patienten mit "bedingt richtiger" Antibiotikagabe in 45,9%.
Relativ mehr Fälle mit "bedingt richtiger" Therapie werden nur kurzzeitig therapiert, 37,5% bis zu sieben Tagen gegenüber "richtiger" Therapie in nur 22,9% bis zu sieben Tagen.

Auffällig ist, daß Patienten mit "richtiger" Therapie überdurchschnittlich häufig länger als 28 Tage behandelt werden (12 von 16 Fällen mit 28 Tagen Therapiedauer). Dies erklärt sich mit dadurch, daß fast alle Patienten mit Endokarditis

eine als "richtig" klassifizierte Therapie erhielten und fünf eine sehr lange Therapiedauer aufwiesen.

Die größte Gruppe der Fälle, die zwischen 8 und 28 Tagen therapiert werden, zeigt insgesamt bezüglich der Therapiewahl annähernd das gleiche Verhältnis wie das Gesamtkollektiv, 58,0% "richtige" und 42,0% "bedingt richtige" Therapie in der Dauer 8 bis 28 Tage.

9.5 Stationärer Aufenthalt

Der stationäre Aufenthalt der Patienten mit Enterokokken-Septikämie kann natürlich nur mit Einschränkungen zur Beurteilung des Verlaufs der Infektion herangezogen werden, da hier viele Faktoren einwirken, Allgemeinzustand, Grunderkrankung, etc. Berücksichtigt werden auch hier bei der Analyse nur Fälle ohne letalen Ausgang. Die Verteilung des stationären Aufenthaltes insgesamt war

	n	%
bis zu 14 Tage	4	10,4
15-28 Tage	5	12,8
länger als 28 Tage	30	76,9
	39	100,0

Um eine differenzierte Aussage machen zu können, wird die Dauer des stationären Aufenthaltes vom Zeitpunkt der Blutkulturentnahme an herangezogen.

Stationärer Aufenthalt n. BK	n	%
I bis zu 14 Tage	8	20,5
II 15-28 Tage	5	12,8
III länger als 28 Tage	26	66,7
Gesamt	39	100,0

Tab. 9: Verteilung des stationären Aufenthaltes vom Blutkulturentnahmetag an ohne die Gestorbenen

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten nach Auftreten der Septikämie betrug im gesamten Untersuchungszeitraum 46,5 Tage. Dabei sank die Zeitspanne bis zur Entlassung von 63,7 Tagen im Zeitraum 1970 bis 1977 auf 42,5 Tage im Zeitraum 1978 bis 1982.
Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes aller Patienten des Zentrums der Inneren Medizin betrug 1970 27,56 Tage und ist bis 1981 auf 14,0 Tage rückläufig.

Dies unterstreicht, daß die Septikämie nach wie vor ein schweres Krankheitsbild darstellt und mit einer überdurchschnittlich langen Behandlungsdauer einhergeht (siehe auch "Therapiedauer").

Zwei Drittel der Fälle hatten eine Verweildauer von mehr als 28 Tagen. 13 Patienten (33,3%) wiesen eine kürzere Verweildauer als 28 Tage auf. Es zeigt sich, daß in dieser Gruppe alle Altersgruppen und Arten von Grunderkrankungen vertreten sind. Auffällig ist, daß bei sechs dieser Patienten die Eintrittspforte des Erregers bekannt war und schnell saniert

werden konnte, z.B. durch Entfernen eines infizierten Venenkatheters. 9 der 13 Patienten mit relativ kurzer Verweildauer entfieberten innerhalb von zwei Tagen (69,2%), d.h. auffällig schnell gegenüber dem Gesamtkollektiv (43,3%). Entsprechend wiesen sieben dieser Patienten eine antibiotische Behandlungsdauer von nur bis zu 7 Tagen auf (53,8%) gegenüber 25,6% im Gesamtkollektiv). Schnelle Entfieberung scheint also mit kürzerer Therapiedauer (s.o.) und kürzerer Verweildauer einherzugehen, soweit keine weiteren Komplikationen vorliegen. Immerhin hatten die übrigen 17 Patienten mit Entfieberung innerhalb von zwei Tagen eine Verweildauer von länger als 28 Tagen.

Die Länge der Verweildauer zeigt sich unabhängig sowohl von der initialen Körpertemperatur als auch der initialen Leukozytenzahl im peripheren Blutbild.

Die Art der antibiotischen Therapie zieht keine Besonderheiten bezüglich der Verweildauer nach sich. Von den 13 Patienten mit relativ kurzem stationären Aufenthalt erhielten drei eine als "richtig" eingestufte Therapie, neun eine "bedingt richtige" Antibiose. Ein Patient (s.o.) erhielt eine falsche Therapie, die kurze Verweildauer von 19 Tagen erklärt sich durch Verlegung in eine andere Klinik. In der Gruppe mit weniger als 28tägigem Klinikaufenthalt erhielten also relativ mehr Patienten eine "bedingt richtige" als eine "richtige" Therapie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Dauer des stationären Aufenthaltes bei Enterokokken-Septikämie nach wie vor langfristig ist mit durchschnittlich 46,5 Tagen.
Eine kurze Verweildauer geht mit überdurchschnittlich häufig gesichertem Ausgangspunkt der Septikämie und überdurchschnittlich häufig schneller Entfieberung einher.

III.10 Letalität

Bei 21 der 60 Patienten mit Enterokokken-Septikämie kam es zum Exitus letalis, die Letalität beträgt somit 35,0%.

Es handelt sich um 14 männliche (66,7%) und 7 weibliche (33,3%) Patienten.

Die Altersverteilung zeigt 6 Patienten unter 40 Jahre (28,6%), 11 Patienten zwischen 40 und 69 Jahren (52,4%) und 4 Patienten über 69 Jahre (19,0%).

Die Art der Grunderkrankungen unter den letalen Ausgängen verteilt sich wie folgt:
In die Erkrankungsgruppe I (Malignome, Zytostatika- und immunsuppressive Therapie) fallen 6 Patienten (28,6%). Den Erkrankungsgruppen II und III (chronisch Schwerkranke und chronisch Kranke) werden 4 bzw. 3 Fälle zugeordnet (19,0% bzw. 14,3%). 8 Patienten (38,1%) weisen zugrundeliegende akute Erkrankungen (IV) auf.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung von Geschlecht, Alter und Grunderkrankungen der Todesfälle im Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Geschlecht	Gesamtkollektiv		Todesfälle		Tote in % von n-Gesamt
	n	%	n	%	
männlich	37	61,7	14	66,7	37,8
weiblich	23	38,3	7	33,3	30,4
Gesamt	60	100,0	21	100,0	35,0

Alter	Gesamtkollektiv		Todesfälle		Tote in % von n-Gesamt
	n	%	n	%	
< 40	13	21,7	6	28,6	46,2
40-69	31	51,7	11	52,4	35,5
> 69	16	26,7	4	19,0	25,0
Gesamt	60	100,0	21	100,0	35,0

Grunder-krankung	Gesamtkollektiv		Todesfälle		Tote in % von n-Gesamt
	n	%	n	%	
I	16	26,7	6	28,6	37,5
II	10	16,7	4	19,0	40,0
III	9	15,0	3	14,3	33,3
IV	25	41,7	8	38,1	32,0
Gesamt	60	100,0	21	100,0	35,0

Tab. 10: Verteilung von Geschlecht, Alter und Grunderkrankung der Todesfälle im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Es zeigt sich eine leichte Überrepräsentation des männlichen Geschlechts unter den letalen Ausgängen.

Auffällig ist, daß jüngere Patienten der Altersgruppe I vergleichsweise stärker gefährdet sind, während die über 69jährigen ein relativ geringes Risiko der Letalität aufweisen.

Die Grunderkrankungen waren wie folgt:

I vier Karzinome, zwei Non-Hodgkin Lymphome

II Lebercirrhose, Dialyse, terminale Schrumpfniere onne Dialyse, obstruktive Kardiomyopathie

III Mitralinsuffizienz, Heroinsucht, Niereninsuffizienz

IV Zustand nach Sectio, Zustand nach Reanimation, zwei Zustände nach Polytrauma, Herzinfarkt, Prostataabzeß, zwei akute globale Herzinsuffizienzen

Es ist auffällig, daß die Gruppe der Malignome keine überdurchschnittliche Letalität aufweist. Ein leicht erhöhtes Risiko zeigen Patienten mit schweren chronischen Erkrankungen, hier sind die Dialysepatienten jedoch weniger gefährdet. Von sechs Fällen endete nur einer letal (16,6%). Sieben Patienten wiesen eine Enterokokken-Endokarditis auf, d.h. 33,3% im Kollektiv der Gestorbenen gegenüber insgesamt 15 Fällen (25,0%) im Gesamtkollektiv. Das Auftreten einer Endokarditis geht mit einem wesentlich höheren Letalitätsrisiko einher. (Näheres siehe unter "Endokarditis".) Hier liegt wahrscheinlich die Ursache für die hohe Letalität der unter 40jährigen. Drei der sechs letal endenden Fälle gingen mit einer Endokarditis einher.

Die Zeitspanne zwischen Abnahme der Enterokokken-positiven Blutkultur und Eintritt des Todes zeigt die folgende Tabelle.

Zeit BK bis Todestag	n	%
I 0- 2 Tage	2	9,5
II 3- 7 Tage	4	19,0
III 8-28 Tage	10	47,6
IV > 28 Tage	5	23,8
Gesamt	21	100,0

Tab. 11: Verteilung der Dauer von Blutkulturentnahme bis Eintritt des Todes

Innerhalb von zwei Tagen nach Abnahme der Blutkultur verstarben perakut zwei Patienten; ein Patient im septischen Schock, aufgetreten nach Ausräumung eines Prostataabzesses; er verstarb trotz Intensivtherapie und antibiotischer Abdeckung mit Gentamycin und Cefazolin in einer schwer azidotischen Stoffwechsellage. Der zweite Patient mit einer dekompensierten alkoholtoxischen Lebercirrhose und unklaren intestinalen Blutungen acquirierte die Septikämie während des stationären Aufenthaltes, er verstarb zwei Tage nach Abnahme der Blutkultur und sofortiger antibiotischer Abdeckung mit Azlocillin und Cefoxitin unter einer Ösophagusvarizenblutung.
Weitere vier Patienten verstarben in einer relativ frühen Phase der Septikämie, drei davon im septischen Schock.

Bei fast der Hälfte der letalen Fälle zeigte sich ein protrahierter Verlauf von 8 bis 28 Tagen, der Durchschnitt lag hier bei 13,4 Tagen bis zum Eintritt des Todes.
Immerhin fünf Patienten verstarben erst nach einer Zeitspanne von über vier Wochen, sie werden im folgenden kurz dargestellt.

Kasuistik 4:

1977, männlich, 24 Jahre. Stationäre Aufnahme mit Endokarditis bei Heroinsucht. Erhöhte Temperatur auf 38,0° C. Sofortiger Nachweis von Enterokokken in den Blutkulturen und sofortige Einleitung einer Therapie mit Penicillin und Gentamycin. Schnelle Entfieberung innerhalb zweier Tage. Zunächst Besserung des Allgemeinzustandes, kein sicherer Anhalt für Klappenzerfall. Nach 100 Tagen antibiotischer Behandlung zunehmende Herzinsuffizienz, nach 120 Tagen operativer Doppelklappenersatz der Aorten- und Mitralklappe sowie Trikuspidalraffung. Unter Weiterführen der antibiotischen Therapie befriedigender postoperativer Verlauf, alle Blutkulturen negativ. Am 30. postoperativen Tag Temperaturanstieg, Tachykardie, systolisch-diastolisches Geräusch über der Aorta. Trotz Intensivtherapie und Antibiose mit Penicillin und Gentamycin zunehmende globale Herzinsuffizienz, am 60. postoperativen Tag, d.h. 180. Tag nach erstmals positivem Enterokokken-Nachweis Exitus letalis.

Kasuistik 5:

1975, männlich, 64 Jahre. Stationäre Aufnahme mit rezidivierenden Fieberschüben bei Zustand nach Prostataresektion. Verdacht auf Endokarditis bei auskultatorisch sicherer Mitralinsuffizienz. Sofortige Abnahme von Blutkulturen, Enterokokken-Nachweis, zwei Tage danach Einleitung einer Therapie mit Penicillin und Gentamycin. Entfieberung innerhalb eines Tages. Nach 28 Tagen zunehmende deutliche Lungenstauungszeichen, Zunahme der Herzgröße. 45 Tage nach Aufnahme

und positiver Blutkultur zunehmende Bewußtseinstrübung, Herdsymptomatik mit Pyramidenbahnzeichen, Exitus letalis.

Kasuistik 6:

1981, männlich, 54 Jahre. Stationäre Aufnahme mit Verdacht auf Endokarditis bei bekannter hypertroph obstruktiver Kardiomyopathie. Sofortige Abnahme von Enterokokken-positiven Blutkulturen, sofortige Einleitung einer Therapie mit Penicillin und Gentamycin. Kein Fieber. Auftreten eines diastolischen Geräusches, zunehmende Aorteninsuffizienz. Wechsel der antibiotischen Therapie auf Vancomycin, Blutkulturen steril. Nach 30 Tagen Aorten- und Mitralklappenersatz. Zunächst zufriedenstellender postoperativer Verlauf, weiterhin Vancomycin-Therapie. 40 Tage post operationem zunehmende Zeichen einer Herzinsuffizienz, Temperaturanstieg, am 55. postoperativen Tag, d.h. 85 Tage nach positiver Blutkultur, Exitus letalis.

Kasuistik 7:

1982, männlich, 70 Jahre. Stationäre Aufnahme mit Kachexie und schlechtem Allgemeinzustand unklarer Genese, die Diagnostik ergibt ein metastasierendes Pankreas-Karzinom. 15 Tage nach Aufnahme Temperaturanstieg, Abnahme von Blutkulturen, Einleitung einer Therapie mit Cefotaxim, nach Enterokokken-Nachweis Therapie mit Azlocillin und Cefotaxim. Langsame Entfieberung 15 Tage nach Blutkultur, sehr schlechter Allgemeinzustand. 40 Tage nach stationärer Aufnahme Auftreten einer Pneumonie unter weitergeführter Antibiose. 52 Tage nach Aufnahme, d.h. 37 Tage nach positiver Blutkultur, Exitus letalis.

Kasuistik 8:

1981, männlich, 23 Jahre. Aufnahme auf Intensivstation nach Narkosezwischenfall, Zustand nach Reanimation, Mittelhirnsyndrom. Im Verlauf rezidivierend gastrointestinale Blutun-

gen, ständig Temperaturen um 38,0° C. 60 Tage nach Aufnahme Temperaturanstieg auf 40,5° C, Abnahme von Enterokokken-positiven Blutkulturen, Therapie mit Cefoxitin und Tobramycin. Absinken des Fiebers auf 38,0 bis 39,0° C, jedoch nie unter 38,0° C, weitere Blutkulturen negativ. Bei sehr schlechtem Allgemeinzustand 81 Tage nach positiver Blutkultur Exitus letalis.

In drei dieser Fälle ist die gemeinsame Todesursache eine Endokarditis bei Enterokokken-Septikämie, die trotz langfristiger Antibiotika-Therapie aufgrund der fortschreitenden Herzinsuffizienz nicht beherrscht werden konnte. In einem Fall führte die Septikämie bei Karzinom, d.h. schlechter Abwehrlage des Organismus, zum endgültigen Zusammenbrechen des Immunsystems.

Die initiale Erhöhung der Körpertemperatur wies bei den letalen Fällen die gleiche Verteilung wie im Gesamtkollektiv auf.
Der Verlauf in bezug auf die Körpertemperatur zeigte bei acht Patienten keine Entfieberung, wobei bis auf einen Fall (siehe Kasuistik 8) der Tod innerhalb von 28 Tagen eintrat. Von den übrigen 13 Patienten entfieberten 12 innerhalb von 7 Tagen unterschiedlich lange vor Eintritt des Todes.

Alle Fälle mit letalem Ausgang wiesen eine Therapiedauer vom Zeitpunkt der Blutkulturentnahme bis zum Eintritt des Todes auf, bei keinem wurde die Therapie früher beendet. Der Beginn der Antibiose lag bis auf eine Ausnahme (siehe Kasuistik 5) direkt am Tag der Abnahme der Blutkultur oder einen Tag danach (20 Fälle).

Die Art der Therapie unter den letalen Fällen verteilte sich wie folgt:

16 Patienten (76,2%) erhielten eine als "richtig" klassifizierte Therapie,

5 Patienten (23,8%) erhielten eine als "bedingt richtig" eingestufte Therapie.

Die folgende Tabelle verdeutlicht den Vergleich mit dem Gesamtkollektiv.

Therapieart	Gesamtkollektiv n	%	Todesfälle n	%	Tote in % von n-Gesamt
richtig	36	60,0	16	76,2	44,4
bedingt richtig	23	38,3	5	23,8	21,7
falsch	1	1,7	-	-	-
Gesamt	60	100,0	21	100,0	35,0

Tab. 12: Verteilung der Art der Therapie der Todesfälle im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Es scheint erstaunlich, daß in den Fällen mit letalem Ausgang relativ mehr Patienten als im Gesamtkollektiv eine "richtige" Therapie erhielten. Dies ist mit darauf zurückzuführen, daß alle sieben Patienten, die eine Endokarditis hatten, eine "richtige" Therapie erhielten, diese jedoch aufgrund der Manifestation einer Endokarditis ein wesentlich höheres Letalitätsrisiko trugen.

Die folgende Aufstellung zeigt, welche Grunderkrankungen bei Enterokokken-Septikämie mit welcher Therapieart einhergingen und ob eine Endokarditis auftrat.

Grunderkrankung	Endo-kard.	Dauer b. Exitus	Therapie
Non-Hodgkin-Lymphom	-	12 Tage	Azlocillin + Cefotaxim
Non-Hodgkin-Lymphom	-	8 Tage	Azlocillin + Cefamandol
Karzinom	-	11 Tage	Ampicillin
Karzinom	-	17 Tage	Ampicillin + Cefoxitin
Karzinom	-	37 Tage	Azlocillin + Cefotaxim
Lebercirrhose	-	2 Tage	Azlocillin + Cefoxitin
Hypertr. obstr. Kardiomyopathie	+	85 Tage	Penicillin + Gentamycin Vancomycin
Mitralinsuffizienz	+	45 Tage	Penicillin + Gentamycin
Niereninsuffizienz	-	10 Tage	Azlocillin + Cefotaxim
Heroinsucht	+	180 Tage	Penicillin + Gentamycin
Polytrauma	+	20 Tage	Mezlocillin
Akute globale Herzinsuffizienz	+	13 Tage	Ampicillin + Gentamycin
Akute globale Herzinsuffizienz	+	18 Tage	Azlocillin + Cefoxitin
Myocardinfarkt	-	8 Tage	Azlocillin + Cefoxitin Ampicillin
Polytrauma	-	7 Tage	Chloramphenicol
Z. n. Sectio	+	3 Tage	Erythromycin
Karzinom	-	4 Tage	Cefotaxim
Terminale Schrumpfniere	-	7 Tage	Cefazolin

Dialyse	-	17 Tage	Gentamycin + Cefalothin
Prostataabzeß	-	1 Tag	Gentamycin + Cefazolin
Z. n. Reanimation	-	81 Tage	Cefoxitin

Tab. 13: Grunderkrankungen und Therapie bei letalen Fällen von Enterokokken-Septikämie

III.11 Endokarditis

In den 60 Fällen von Enterokokken-Septikämie zeigte sich in 15 Fällen eine Endokarditis (25,0%). Sieben dieser Patienten verstarben.

Es waren erheblich mehr Männer als Frauen betroffen.

Geschlecht	n	%
männlich	11	73,3
weiblich	4	26,7
Gesamt	15	100,0

Tab. 14: Geschlechtsverteilung bei Enterokokken-Endokarditis

Die Altersverteilung war wie folgt:

Alter	< 40	40-49	50-59	60-69	> 69
n	3	3	4	4	1

Tab. 15: Altersverteilung bei Enterokokken-Endokarditis

Das mittlere Alter (40- bis 69jährige) war weitaus am häufigsten, in 73,3% der Fälle, betroffen.

Die Grunderkrankungen der Patienten waren wie folgt:

I keine

II Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie

III Heroinsucht
Niereninsuffizienz ohne Dialyse

IV 4 Zustand nach Klappenersatz-Operation
3 akute Herzinsuffizienz
Zustand nach Prostataresektion
Zustand nach Sectio
Zustand nach Keilbeinflügel-Meningiom-Operation
Zustand nach Polytrauma
Zustand nach Apoplex

Auffällig im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Fälle mit Enterokokken-Septikämie ist die hohe Anzahl der Patienten mit zugrundeliegenden akuten Erkrankungen (80,0%).

Bei den 15 Patienten bestanden folgende Vorerkrankungen von seiten des Herzens:

Aortenstenose	1
Aorteninsuffizienz	2
kombiniertes Mitralvitium	1
frühere Endokarditis mit Mitralklappenersatz	1
Sinus-Valsalve-Aneurysma	1
Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie	1
kein Vitium bekannt	8
	15

Es zeigte sich, daß bei fast der Hälfte der Patienten, die eine Endokarditis entwickelten, eine bekannte Vorerkrankung des Herzens bestand.

Bei der aufgetretenen Endokarditis waren folgende Herzklappen betroffen:

Aortenklappe	3
Mitralklappe	3
kombiniertes Aorten-Mitralvitium	2
kombiniertes Aorten-Mitral-Tricuspidalvitium	2
unklar	5
	15

Zusätzliche Manifestationen waren in drei Fällen eine Herdnephritis, zwei Embolien in die Peripherie, eine Hirnembolie und in einem Fall massive Pleuraergüsse mit positivem Enterokokken-Nachweis. Es scheint keine Bevorzugung einer Klappe zu bestehen, allerdings läßt sich bei der geringen Fallzahl keine differenzierte Aussage machen.

In vier der 15 Fälle handelt es sich um postoperativ nach Klappenersatz aufgetretene Endokarditiden (26,7%). Die übrigen 11 Patienten erwarben die Endokarditis bei verschiedenen zugrundeliegenden Erkrankungen (s.o.). In acht Fällen wurde wegen Klappenzerstörung durch die Erkrankung eine Klappenersatz-Operation durchgeführt.

Im folgenden seien zwei Beispiele für einen typischen Verlauf einer Enterokokken-Endokarditis aufgeführt:

Kasuistik 9:

1979, männlich, 69 Jahre. Stationäre Aufnahme bei bekannter Aortenstenose, die jetzt stark verkalkt war und zur Dekompensation geführt hatte. 25 Tage nach Aufnahme Aortenklappenersatz. Prä- und postoperative antibiotische Prophylaxe mit Cefalothin bis zum 5. postoperativen Tag. Bei zufriedenstellendem postoperativem Verlauf Zurückverlegung auf die Station der Inneren Medizin. Auskultationsbefund: Deutliches Systolikum über der Aorta ohne nachweisbares Diastolikum. Am 8. postoperativen Tag plötzlicher Temperaturanstieg auf 39,8° C, Leukozytose von 16500/cmm, BSG-Erhöhung auf 42 mm in der ersten Stunde. Sofortige Abnahme von Blutkulturen und sofortiger Beginn einer Therapie mit Penicillin und Gentamycin bei Verdacht auf Enterokokken-Endikarditis. Ergebnis der Blutkulturen: positiver Enterokokken-Nachweis. Weiterführen der Antibiose mit Penicillin und Gentamycin über 45 Tage. Entfieberung innerhalb von zwei Tagen nach Blutkulturentnahme. Regelmäßige Kontrollen ergaben keine Änderung des Auskultationsbefundes und zeigten ein gutes Funktionieren der Kunstklappe. Drei Wochen nach der Operation wurde der Patient verzögert mobilisiert und 45 Tage nach positiver Blutkultur entlassen.

Epikrise: Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei dem Patienten nach Aortenklappenersatz eine Enterokokken-Endokarditis auftrat, die sich anhand von Fieber, Leukozytose, er-

höhter BSG und positiver Blutkultur nachweisen ließ. Nach sieben Wochen antibiotischer Therapie ergab sich kein klinischer und laborchemischer Anhalt für Residuen dieser Erkrankung.

Kasuistik 10:

1978, weiblich, 30 Jahre. Anfang Dezember 1977 hatte die bis dahin völlig gesunde Patientin durch Sectio entbunden. Danach fühlte sie sich nie so recht wohl, zeigte rezidivierende Fieberschübe. In schlechtem Allgemeinzustand erfolgte schließlich sechs Wochen nach Sectio die stationäre Aufnahme im Zentrum der Inneren Medizin. Bei ständigen Temperaturen um 38,0° C waren mehrere Blutkulturen steril. Bei der Auskultation fand sich jedoch ein neu aufgetretenes diastolisches Sofortgeräusch über der Aorta. Bei Verdacht auf Endokarditis mit Befall der Aortenklappe wurde eine antibiotische Therapie mit Penicillin und Tobramycin begonnen. Unter dieser Therapie abgenommene Blutkulturen führten sieben Wochen nach Aufnahme zum Enterokokken-Nachweis. Die Therapie wurde in Absprache mit dem Infektionslaboratorium auf Erythromycin umgesetzt. Die Temperaturen blieben jedoch immer im Bereich um 38,0° C. Die Patientin bekam eine Embolie der Arteria poplitea rechts, der Allgemeinzustand verschlechterte sich. Es trat eine zunehmende Aorteninsuffizienz ein, schließlich eine akute Rechtsherzinsuffizienz, so daß 8 Wochen nach Aufnahme und Therapie notfallmäßig ein Aortenklappenersatz durchgeführt wurde. Zwei Wochen nach der Operation bei Weiterführung der Antibiose mit Erythromycin kam es zu einem septischen Fieberschub und erneut Enterokokkenpositiver Blutkultur. Die Patientin entwickelte massive Pleuraergüsse beidseits, in den Abstrichen wurden ebenfalls Enterokokken nachgewiesen. Auch die zusätzliche Gabe von Amikacin entsprechend dem Antibiogramm konnte keine Änderung des Befundes erreichen. Zweieinhalb Wochen post operationem

verstarb die Patientin schließlich bei massiver unbeherrschbarer Sepsis im Herz-Kreislaufversagen.

Epikrise: Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich bei der Patientin in kausalem Zusammenhang mit einer Sectio eine Septikämie entwickelte, die zu einer subakuten bakteriellen Endokarditis durch Enterokokken führte. Schon nach kurzem Verlauf der Endokarditis kam es zu einer Zerstörung der Aortenklappe und einer schweren Aorteninsuffizienz trotz antibiotischer Therapie, so daß als ultima ratio nur der Klappenersatz blieb. Die Folgen der septischen Infektion konnten jedoch nicht beherrscht werden, und die Patientin verstarb an einer schweren, nicht beeinflußbaren Herzinsuffizienz.

Als weitere Beispiele sei auf die Kasuistiken 4, 5 und 6 (siehe unter "Letalität") verwiesen.

Zu den klinischen Parametern bei Enterokokken-Endokarditis ist festzustellen, daß bis auf eine Ausnahme (siehe Kasuistik 6) bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Abnahme der positiven Blutkultur eine Erhöhung der Körpertemperatur über 38,0° C vorlag (in 14 von 15 Fällen), in 5 Fällen sogar septische Temperaturen von über 39,0° C. Eine Leukozytose über 10000/cmm zeigte sich in 9 von 15 Fällen, in drei Fällen davon sogar ausgeprägt mit über 20000/cmm.

Der Beginn der antibiotischen Therapie lag in 11 der 15 Fälle am Tag oder einen Tag nach Blutkulturentnahme bei Verdacht auf Endokarditis, in vier Fällen wurde das Ergebnis der Kultur abgewartet und dabei in drei Fällen zwei Tage und in einem Fall drei Tage nach Abnahme antibiotisch anbehandelt.

Zum Verlauf in bezug auf die Körpertemperatur ist festzustellen, daß von den 14 Fällen mit erhöhter Temperatur am Blutkulturtag 3 innerhalb von zwei Tagen in den subfebrilen

Bereich, d.h. unter 38,0° C, sanken, 5 innerhalb von drei bis sieben Tagen, 2 innerhalb von 8 bis 28 Tagen, 1 später als 28 Tage und 3 nie entfieberten. Diese drei Fälle endeten alle letal innerhalb von 18, 20 und 25 Tagen nach Abnahme der Blutkultur.

Die Therapiedauer der nicht letal endenden Fälle (n = 8) blieb nach positiver Blutkultur in zwei Fällen unter 28 Tagen (13 bzw. 26 Tage Antibiose), in sechs Fällen wurde länger als 28 Tage therapiert (39, 41, 44, 45, 63 und 85 Tage). Die durchschnittliche Therapiedauer liegt hoch mit 44,5 Tagen.

Die stationäre Verweildauer nach positiver Blutkultur der Patienten mit Endokarditis (ohne letale Fälle) ist mit durchschnittlich 64,6 Tagen ebenfalls hoch, sieben Patienten hatten eine Verweildauer von weitaus länger als 28 Tagen (32, 46, 54, 56, 95, 97 und 121 Tage).

In den Fällen mit Enterokokken-Endokarditis kam es in 7 Fällen zum Exitus letalis (46,7%). Das Auftreten einer Endokarditis bei Enterokokken-Septikämie geht mit einem sehr hohen Letalitätsrisiko einher. Bei den 45 Fällen von Enterokokken-Septikämie ohne Endokarditis kam es "nur" in 33,3% der Fälle (n = 15) zum Exitus letalis.
Keiner der vier Patienten mit postoperativer Endokarditis verstarb.
Bei den sieben letalen Fällen wurde im Verlauf der Erkrankung eine Klappenersatz-Operation bei sechs Patienten vorgenommen, d.h. von acht Patienten, bei denen wegen massiven Klappenzerfalls eine Operation durchgeführt werden mußte, verstarben sechs.

Die Dauer vom Tag der Abnahme der positiven Blutkultur bis zum Eintritt des Todes betrug 13, 18, 20, 25, 45, 85 und 180 Tage. Bei den sechs Fällen mit Klappenersatz-Operation trat der Tod in 6, 7, 17, 17, 55 und 60 Tagen nach der Operation ein.

In allen letalen Fällen bestand ein kausaler Zusammenhang zwischen Endokarditis und Tod.

Die Therapie der Fälle mit Enterokokken-Endokarditis setzte sich wie folgt zusammen:

Therapiert	n	%
"richtig"	14	93,3
"bedingt richtig"	-	-
"falsch"	1	6,7
Gesamt	15	100,0

Tab. 16: Verteilung der Art der Therapie bei Enterokokken-Endokarditis

Der Patient, der eine falsche Therapie erhielt, ist oben kurz erwähnt; er wurde bei bis dahin unbefriedigendem Verlauf nach Klappenersatz in eine andere Klinik verlegt.

Es erhielten fast alle Patienten eine richtige Therapie, trotzdem kam es in sieben Fällen zum Exitus. Die Prognose ist also selbst bei optimaler Therapie nur mäßig.

Therapie und Verlauf sind in der folgenden Aufstellung zusammenfassend aufgeführt.

Patient Geschlecht Alter Jahr	befallene Klappe	Therapie	Verlauf
1. m, 48, 1974	Aortenklappe	Lincomycin	rasche Zerstörung der Klappe, Aortenklappenersatz, bei unbefriedigendem Verlauf Verlegung
2. w, 62, 1975	unklar	Erythromycin, Vancomycin	kein sicherer Hinweis auf Vitium cordis, Nierenbeteiligung, nach 85 Tagen Therapie entlassen
3. m, 64, 1975	Mitralklappe	Penicillin + Gentamycin	zunächst Besserung, dann zunehmende Herzinsuffizienz, Hirnembolie, Exitus nach 44 Tagen Therapie (K. 5)
4. m, 67, 1976	Aortenklappe	Ampicillin + Gentamycin	rasche Zerstörung der Klappe, nach 6 Tagen Not-OP, Exitus nach insgesamt 13 Tagen
5. m, 24, 1977	Aorten-, Mitral-, Tricuspidalklappe	Penicillin + Gentamycin	zunächst Besserung, nach 100 Tagen zunehmende Herzinsuffizienz, nach 120 Tagen Klappenersatz, zunächst Besserung, nach insgesamt 180 Tagen Exitus (K. 4)
6. m, 47, 1978	unklar	Ampicillin + Gentamycin	postoperative Endokarditis n. Mitralklappenersatz, nach 41 Tagen Therapie Heilung, kein Anhalt für Residuen

7.	w, 30, 1978	Aortenklappe	Penicillin + Tobramycin Erythromycin	unter beiden Therapien fortschreitende Klappenzerstörung, Embolie, nach 8 Wochen Notfall-OP, nach 10,5 Wochen Exitus (K. 10)
8.	m, 69, 1979	unklar	Penicillin + Gentamycin	postoperative Endokarditis n. Aortenklappenersatz, nach 45 Tagen Therapie Heilung, kein Anhalt für Residuen (K. 9)
9.	m, 30, 1979	Aorten- und Mitralklappe	Mezlocillin	rasche Klappenzerstörung, nach 13 Tagen Not-OP Klappenersatz, n. insgesamt 20 Tagen Exitus
10.	m, 56, 1979	unklar	Ampicillin + Tobramycin	postoperative Endokarditis n. Aortenklappenersatz, n. 26 Tagen Therapie Heilung, kein Anhalt für Residuen
11.	m, 54, 1981	Aorten- und Mitralklappe	Penicillin + Gentamycin, Vancomycin	trotz Therapiewechsel rasche Klappenzerstörung, n. 30 Tagen Klappenersatz, zunächst guter Verlauf, dann zunehmende Herzinsuffizienz, nach insgesamt 85 Tagen Exitus (K. 6)
12.	m, 46, 1981	unklar	Penicillin + Gentamycin, Vancomycin	postoperative Endokarditis n. Mitral- und Tricuspidalklappenersatz, Entlassung n. 44 Tagen Therapie, kein Anhalt für Residuen

13.	w, 51, 1982	Mitralklappe	Mezlocillin	+ Gentamycin	rasche Zerstörung der Klappe, Klappenersatz, n. 63 Tagen Therapie Heilung, kein Anhalt für Residuen, gutes Funktionieren der Kunstklappe
14.	m, 54, 1982	Aorten-, Mitral-, Tricuspidalklappe	Azlocillin Ampicillin	+ Cefoxitin,	rasche Zerstörung aller Klappen, Not-OP Klappenersatz, Exitus n. 18 Tagen
15.	w, 73, 1982	Mitralklappe	Ampicillin Penicillin, Vancomycin	+ Cefotaxim,	Befall der Mitralklappe, n. 39 Tagen Therapie bakteriologische Sanierung, bei bestehender Herzinsuffizienz Entlassung

Tab. 17: Klinische Daten, Therapie und Verlauf bei Patienten mit Enterokokken-Endokarditis

IV Diskussion

Bereits kurz nach klinischer Einführung der Antibiotika wurde erkannt, daß Infektionen, hervorgerufen durch Enterokokken, wesentlich schwieriger als andere Streptokokken-Infektionen zu behandeln sind. Dies ist vor allem auf die relativ große Resistenz der Enterokokken gegenüber Penicillin und anderen Antibiotika zurückzuführen.

Enterokokken gehören zu den Streptokokken der Gruppe D in Anlehnung an die Klassifizierung von Lancefield von 1933. Jedoch nicht alle Streptokokken der Gruppe D sind Enterokokken:

Strep. faecalis	Enterokokken
Strep. faec. var. liquefaciens	Enterokokken
Strep. faec. var. zymogenes	Enterokokken
Strep. faecium	Enterokokken
Strep. durans	Enterokokken
Strep. bovis	Nicht-Enterokokken
Strep. equinus	Nicht-Enterokokken

Enterokokken sind normale Bewohner des Gastrointestinaltraktes, des Urogenitaltraktes und des Mundes des Menschen. Der Ausgangspunkt von Infektionen ist häufig der Urogenitaltrakt oder Gastrointestinaltrakt. Bereits 1943 beschrieben Rantz und Kirby in ihrer umfassenden Arbeit über Enterokokken-Infektionen die zahlreichen Manifestationen (46).

Besondere Beachtung gilt seit langem der Endokarditis, welche in 5 bis 15% aller Endokarditiden (55) durch Enterokokken hervorgerufen wird.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten über Enterokokken-Infektionen des Urogenitaltraktes und besonders Enterokokken-Endokarditiden, jedoch nur wenige über Septikämien, hervorgerufen durch Enterokokken.

Die vorliegende Studie analysiert die im Zeitraum Januar 1970 bis Oktober 1982 aufgetretenen Enterokokken-Septikämien und dabei manifest gewordenen Endokarditiden.

An der Universitätsklinik Frankfurt a.M., Zentrum der Inneren Medizin, beobachteten wir von Januar 1970 bis Oktober 1982 60 Fälle von Enterokokken-Septikämien. Die Inzidenz stieg von 0,39 im Zeitraum 1970 bis 1977 auf 1,65 im Zeitraum 1978 bis 1982 pro 1000 stationär behandelter Patienten.

Die Zusammenstellungen von Stille und Zine-Eddine (60; 79) aus den Jahren 1972 und 1977 zeigen den Anteil der Enterokokken-Septikämien am Gesamtkollektiv der durch Blutkulturen nachgewiesenen septischen Infektionen bei Erwachsenen an der Universitätsklinik: 1960 bis 1971 betrug er 7,9%, 1972 bis 1976 waren es 2,7%, im gesamten Zeitraum 1960 bis 1976 waren 5,25% aller Septikämien Enterokokken-bedingt. Knothe (30) fand 1975 bis 1977 bei der Analyse von Sepsiserregern von Patienten, die in verschiedenen größeren und kleineren Krankenhäusern des Rhein-Main-Gebietes in stationärer Behandlung lagen, einen Anteil von 5% Enterokokken. Diese Zahlen wurden auch von Rosenthal (49) in Essen (Institut für Mikrobiologie) genannt: 5%.

1978 wiesen Shah und Stille auf einen Wiederanstieg grampositiver Erreger in Blutkulturen der Universitätsklinik Frankfurt a.M. hin (53). In unserer Untersuchung zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Enterokokken-Septikämien, der bis 1982 nicht rückläufig ist. Dieser Trend wurde 1980 ebenfalls von Shah et al beobachtet, sie fanden einen Wiederanstieg von gram-positiven Erregern und stellten eine erhebliche Steigerung der Anzahl Enterokokken-positiver Blutkulturen von 1977 bis 1979 gegenüber 1974 bis 1976 fest (52).
Eine langfristige Studie am Boston City Hospital, Massachusetts, (39), zeigt einen mehr oder weniger stetigen Anstieg

der Enterokokken-Septikämien seit 1935 bis 1972. 1972 standen dort die Enterokokken an siebter Stelle im Erregerspektrum der Bakteriämien mit einer Inzidenz von 1,8 pro 1000 stationärer Aufnahmen, die bei uns mit 1,65 etwas geringer ist. Der Anteil der Enterokokken am Gesamtgut der Streptokokken-Septikämien wird von Stille in seiner umfassenden Arbeit über Septikämien an der Frankfurter Universitätsklinik (1960 bis 1971) (60) mit 31,06% angegeben. Duma et al (14) fanden einen Anteil von 29,2% in ihrer Studie über "streptococcal infections" am Massachusetts General Hospital (1964 bis 1966).
Eine neuere Untersuchung von Weinstein et al (72) beobachtet einen Prozentsatz von 20,8 der Enterokokken-Sepsis in bezug auf die Gesamtzahl an Streptokokken-Septikämien. Den Anteil von Enterokokken an allen Septikämien gibt Weinstein mit 4,5% an.

Das Problem der Kontamination stellt sich bei Enterokokken-Nachweis in Blutkulturen wesentlich seltener als bei den anderen gram-positiven Kokken. Die Untersuchung von Weinstein et al (72) zeigt einen Anteil von 13% Kontamination in bezug auf Enterokokken, in unserer Studie waren alle positiven Blutkulturen auch tatsächlich Ausdruck einer klinisch faßbaren Sepsis, es wurden nur mehrfach positive Blutkulturen ausgewertet.

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf saisonale Häufung von Enterokokken-Septikämien. Auch in dieser Studie läßt sich kein Gipfel im Jahreszeitraum feststellen.

Die Patienten, die in Frankfurt Enterokokken-Septikämien acquirierten, zeigen eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung, wie sie an anderen Kliniken auch beobachtet wurde. Wir fanden einen größeren Anteil männlicher Erkrankter mit 61,7% gegenüber weiblichen mit 38,3%. Shlaes et al (54) fanden bei 74 analysierten Fällen 58,1% Männer gegenüber

41,9% Frauen. Die Untersuchung von Garrison et al (19) aus dem Jahre 1982, die 114 Fälle einschloß, zeigte ein noch größeres Übergewicht der männlichen Patienten mit 68,4%. Duma et al (14) fanden bei Enterokokken-Septikämien einen Anteil von 66,9% männlicher Erkrankter bei allerdings geringer Fallzahl (n = 26). Diese Geschlechtsverteilung mit relativ hohem Anteil männlicher Patienten findet sich auch bei zahlreichen anderen Untersuchungen von Septikämien verschiedener Erreger (2; 15; 51; 60; 72),die Ursache ist letztlich ungeklärt.

Das Durchschnittsalter liegt in Frankfurt bei 55,6 Jahren, was auch von anderen Autoren gestützt wird (19). 51,7% der Patienten sind der mittleren Altersgruppe der 40- bis 69jährigen zuzuordnen, nur 26,7% sind älter als 69 Jahre. Es zeigt sich ein Trend vom älteren zum jüngeren Erkrankungsalter, Duma et al fanden 1966 noch 51,9% der Patienten mit 70 Jahren oder älter (14).

Enterokokken-Infektionen wurden oft als Krankheit der älteren Männer und jüngeren Frauen bezeichnet (28; 46). Dies läßt sich in dieser Untersuchung nicht bestätigen. Es findet sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern bei der Altersverteilung, Frauen tendieren relativ mehr zum mittleren Erkrankungsalter als Männer. Früher waren ältere Männer und jüngere Frauen überwiegend erkrankungsbevorzugt, da der Infektionsweg über den Urogenitaltrakt die bei weitem größte Rolle spielte (46), durch instrumentelle Manipulationen bei älteren Männern mit Erkrankungen der Prostata und bei jüngeren Frauen in der Geburtshilfe (37). Mit der Weiterentwicklung der frühzeitigen Antibiotika-Prophylaxe und der immer mehr beachteten Hygiene im Krankenhaus traten diese Patientengruppen in den Hintergrund; das Patientengut änderte sich dahingehend, daß es hinsichtlich Alter und Erkrankung eine breite Palette umfaßt.

Die Problematik, die sich bei der Einteilung der Grunderkrankungen ergibt, wurde bereits oben (II.2.4) angesprochen. Die klassische Studie, die im großen Rahmen eine Klassifizierung der Patienten hinsichtlich ihrer Erkrankungen anwandte, war die Untersuchung von McCabe und Jackson aus dem Jahre 1962 (38). Sie nahmen die Unterteilung in "non fatal, rapidly fatal und ultimately fatal disease" vor und ordneten die Patienten je nach Diagnose einer der drei Kategorien zu, "based on severity of underlying disease". Diese Einteilung wurde von zahlreichen Autoren übernommen (15; 17; 32) und erwies sich in vielerlei Hinsicht als instruktiv und brauchbar. In Anbetracht der erheblichen Fortschritte, die die Medizin hinsichtlich der Prognose vieler Krankheiten gemacht hat, wurde es jedoch notwendig, eine differenziertere Betrachtungsweise heranzuziehen. Manche Autoren sprechen von "underlying conditions" (23) und teilen nach Lokalisation der Krankheit auf (Herz, Magen-Darm-Trakt, etc.), um den eventuellen Infektionsmodus mit einzubeziehen. Neuere Studien nehmen die Kategorisierung von zugrundeliegenden Erkrankungen unter Berücksichtigung prädisponierender Faktoren vor und beziehen sich auf aktuelle spezifische Definitionen, orientiert am Stand der Medizin (73). Unsere Einteilung in Anlehnung an frühere Untersuchungen (51) berücksichtigt nicht nur die Prognose der Grunderkrankung, sondern auch die aktuell zum Zeitpunkt der Septikämie einwirkenden "underlying conditions" (23), die sich auf den Infektionsmodus auswirken können.

So fanden wir einen hohen Anteil von Patienten, 41,7%, bei denen ein akutes Ereignis bzw. Erkrankung bei Auftreten der Septikämie vorlag.

Dumas (14) Patientengut bestand zu 78% aus Fällen von "chronic debilitating or malignant disease", die meist mit Infektionen des Urogenitaltraktes, des Leber-Galle-Darm-Traktes oder der Haut assoziiert waren. Er sah innerhalb der

Streptokokken-Infektionen einen überdurchschnittlich hohen Anteil von 66% aller Patienten, die von schweren chronischen oder malignen Erkrankungen betroffen waren, die Enterokokken-Septikämien acquirierten. Andere Autoren sprechen davon, daß 22% der gram-positiven Kokken-Bakteriämien Patienten mit neoplastischen Erkrankungen betreffen (29).

In unserem Patientengut fanden wir in 26,7% Malignome, Zytostatika- oder immunsuppressive Therapie. Die älteren Patienten sind überproportional häufig betroffen, was aufgrund der höheren Inzidenz von neoplastischen Erkrankungen im höheren Alter in der Gesamtpopulation zu erwarten ist. Garrisons Patientengut wies in 18% der Fälle maligne Grunderkrankungen auf (19). Auch er zeigte mit 46% einen großen Anteil akuter Erkrankungen auf, wobei es sich um viele Fälle postoperativer Zustände handelte.
Im Gegensatz zu unserer Studie wies er auf 19% durch chronischen Alkoholabusus bedingte Komplikationen hin.
Unsere Patienten, die chronische oder schwere chronische Grunderkrankungen aufweisen, zeigen ein buntes Bild verschiedenster Erkrankungen der Inneren Medizin. 10% sind von terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Dialysebehandlung betroffen. Daß diese Gruppe mit einem hohen Infektionsrisiko belastet ist, ist seit langem bekannt und hat mit der Verbreitung der Dialysebehandlung immer mehr Beachtung gefunden (11; 13; 45). Enterokokken wurden in einer Untersuchung an Patienten mit Ausfall der Nierenfunktion als häufiger Erreger von Infektionen des Urogenitaltraktes gefunden (6), und dies scheint den Infektionsweg zu kennzeichnen.

Bei der Suche nach dem Ausgangspunkt der Septikämie gelang uns nur in 21,7%, eine Quelle zu eruieren. Dies mag einerseits daran liegen, daß, wie schon oben angesprochen, bei einer retrospektiven Studie Daten dieser Art schwer zu er-

heben sind, andererseits an den engen Maßstäben, die wir bei Feststellung der Eintrittspforte zugrunde legten (II. 2.6).
Bei vielen Autoren steht der Urogenitaltrakt als Eingangspforte der Erreger im Vordergrund, sowohl bei der reinen Septikämie als auch der Endokarditis (14; 19; 28; 31; 37; 40; 54). Die Zahlen schwanken zwischen 19% und 47%, bei der Endokarditis liegen sie höher als bei der reinen Septikämie. Infektionen im Abdominalbereich und Haut- und Wundinfektionen folgen an zweiter Stelle als Infektionsherde. Haut- und Wundinfektionen werden zwischen 14% und 18% aller Fälle genannt (14; 19; 54). Die Angaben über Infektionen im Abdominalbereich schwanken zwischen 11% und 20% (14; 19; 40; 46; 54). Hierbei spielen Gallenweginfektionen die Hauptrolle (14; 60). Stille (60) fand Infektionen des Abdominalbereiches als Haupteintrittspforte bei Enterokokken-Sepsis ohne Endokarditis: Die kryptogene Sepsis bei Lebercirrhose steht mit 33,3% im Vordergrund, gefolgt von 20% Gallenweginfektionen und 13,3% sonstigen Infektionen im Abdominalbereich. Eine Urosepsis fand er lediglich in 13,3% der Fälle. In unserem Patientengut konnten wir lediglich in drei Fällen den Urogenitaltrakt als gesicherte Quelle eruieren. Im Vordergrund bei allerdings sehr geringer Gesamtzahl gesicherter Eintrittspforten (n = 13) standen fünf externe permanente Gefäßzugänge. Lediglich in einer Studie findet dieser Aspekt vordergründig Erwähnung. Enterokokken seien gewöhnlich auf dem Wege des einliegenden Katheters erworben, wahrscheinlich durch Kontamination mit der eigenen fäkalen Flora des Patienten (28).

Intravasale Fremdkörper als Eintrittspforte der Erreger haben mit dem Fortschritt der Medizin und ihrer weitverbreiteten Anwendung eine große Bedeutung erlangt. Ein Zusammenhang zwischen Dauer der in-situ-Lage und Häufigkeit der Infizierung ist offensichtlich (4; 10; 57; 80). In großen

prospektiven Untersuchungen über intravasal einliegende Katheter werden hohe Zahlen von infizierten Kathetern mit positiver Kultur am Tage der Katheterentfernung genannt: Zinner et al (80) fanden in 31,7% und Collins et al (10) in 45,5% aller peripheren Gefäßzugänge positive Kulturen nach Entfernen der Katheter. Immerhin 2% dieser Fälle gingen mit einer Septikämie einher, wovon die Hälfte letal endete (10).
Die Rolle der Enterokokken wird unterschiedlich beurteilt. In den positiven Kulturen der infizierten Katheter wurden in 3,6% (80), 6,2% (10) und 16,5% (42) Enterokokken nachgewiesen.
Angesichts dieser Zahlen scheint es erstaunlich, daß nur wenige Autoren diesen Weg als Infektionsquelle erwähnen; er sollte im Rahmen der so häufig genutzten peripheren Gefäßzugänge nicht unterschätzt werden.

Wir fanden im untersuchten Zeitraum eine deutlich erhöhte Anzahl nosocomialer Enterokokken-Septikämien (63,3%) gegenüber außerhalb des Krankenhauses acquirierter (36,7%).

Nosocomiale Infektionen haben an Bedeutung erheblich gewonnen und sind in den letzten 40 Jahren ständig angestiegen. Dies ist zum einen auf die ebenfalls stark erhöhte Population von Patienten mit gestörter Immunabwehr und schweren Erkrankungen in den Hospitälern, zum anderen auf die stetig ansteigende Nutzung von immer invasiveren diagnostischen und therapeutischen Methoden zurückzuführen (47).
So stieg die Zahl von "hospital-acquired" Septikämien am Boston City Hospital von 2,5 im Jahre 1941 auf 13,2 Fälle pro 1000 stationär aufgenommener Patienten im Jahre 1972 (39). Spengler et al fanden in ihrer Studie über nosocomiale Bakteriämien an 935 Fällen am The Johns Hopkins Hospital im Zeitraum 1968 bis 1974 eine annähernd konstante Inzidenz von 4,1 pro 1000 Patienten (58). 6% aller To-

desfälle im Hospital betrafen Patienten mit nosocomialen Bakteriämien. 2,5% der "hospital-acquired" Septikämien wurden durch Enterokokken hervorgerufen.

Daschner (12) untersuchte in einer groß angelegten prospektiven Studie die "Krankenhausinfektionen in einem Universitätsklinikum", Freiburg, also einer der Frankfurter Universitätsklinik vergleichbaren Einrichtung. Im Zeitraum 1976 bis 1979 erwarben 4,37% aller Patienten eine nosocomiale Infektion, die relative Häufigkeit der Sepsis betrug 13,8%. Hierbei wurden in 4,4% der Fälle Enterokokken als Erreger gefunden. Höher lag die Häufigkeit nosocomialer Infektionen in der Pilot-Studie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (1976 bis 1978) (56): Die Anzahl nosocomialer Infektionen betrug 9,82% aller Patienten, die relative Häufigkeit der Sepsis allerdings "nur" 6,3%. Zum Vergleich seien noch die Ergebnisse der National Nosocomial Infections Study, USA (1976), genannt (9): Anzahl nosocomialer Infektionen 3,55%, relative Häufigkeit der Sepsis 8,2%.

Die von uns gefundene Anzahl von 63,3% "hospital acquired" Enterokokken-Septikämien wird von anderen Autoren mit 52,7% (54) und 65% (14) in ihrer Größenordnung bestätigt. Im Untersuchungszeitraum blieb das Verhältnis gegenüber den "community-acquired" Enterokokken-Septikämien annähernd konstant.

Eine Aussage über den Verlauf über viele Jahre macht die schon oben erwähnte Studie am Boston City Hospital (39): Anteil nosocomialer Infektionen bei allen Enterokokken-Septikämien 1935 - 50%, 1947 - 45%, 1955 - 38%, 1965 - 34%, 1969 - 47% und 1972 - 71%.

Die von uns beobachtete Tatsache, daß ältere Patienten relativ häufiger Septikämie als Folge nosocomialer Infektion aufweisen, wurde ebenso von McGowan et al und Spengler et al (39; 58) aufgezeigt.

Das wichtigste Symptom einer Septikämie stellt Fieber dar - selbst wenn ausnahmsweise ganz oder weitgehend afebrile Verläufe vorkommen können (afebrile subakute Endokarditis, Neugeborenen-Sepsis, Sepsis bei Schwerkranken). Als Ausdruck der schweren bakteriellen Infektion besteht in der Regel eine zum Teil extreme Leukozytose mit Linksverschiebung. Bei etwas länger bestehender Sepsis findet man eine stark erhöhte BSG und eine Vermehrung der Alpha-2-Globuline in der Elektrophorese (60).
Eine Erhöhung der Köpertemperatur auf oder über 38,0° C bestand bei 96,6% der Patienten am Tag der Blutkulturentnahme, 50% wiesen sogar septische Temperaturen über 39,0° C auf. Duma et al (14) stellten bei 96% der Patienten Temperaturen über 38,3° C (101° F) fest, bei 70% sogar über 38,9° C (102° F). Ein anderer Autor berichtet über 47% der Fälle mit Temperaturen > 39,0° C, stellt jedoch bei 14% eine Hypothermie fest (19).

Unsere Beobachtung, daß sowohl Patienten mit nosocomialer Infektion als auch mit chronischen Grunderkrankungen seltener im Temperaturbereich über 39,0° C zu finden sind, wurde darauf zurückgeführt, daß bei diesen Kollektiven die Indikation für die Blutkulturentnahme aufgrund ärztlicher Überwachung bzw. bekanntem erhöhten Infektionsrisiko eher gestellt wird.

In 70,4% der Leukozytenbestimmungen fanden sich erhöhte Werte $\geq$ 10.000/cmm, in 20,4% davon über 20.000/cmm; wie auch in anderen Untersuchungen mit 75% der Fälle > 10.000/cmm und 16% > 20.000/cmm (14; 19). Wir stellten bei 29,6% der Patienten keinen nennenswerten Anstieg der Leukozyten fest, so fanden auch Garrison et al bei 37% der Leukozytenbestimmungen Werte unter 10.000/cmm (19). Ältere Patienten und Patienten mit Zytostatika- und immunsuppressiver Therapie reagieren häufiger ohne erheblichen Leukozytenanstieg. Dies ist auf die von ihrer Grunderkrankung ausgehende schlechtere Immunabwehr in diesem Kollektiv zurückzuführen.

Duma et al (14) fanden in 89% der Fälle mit Leukozytose eine Linksverschiebung im Differentialblutbild.

Insgesamt sind die Laborbefunde jedoch von geringer Aussagekraft aufgrund ihrer Unspezifität; "eine Sepsis muß durch Erregernachweis und notfalls klinisch diagnostiziert werden" (60).

Nach Entnahme der Blutkultur bei Verdacht auf das Vorliegen einer Septikämie sollte ein möglichst schnelles Einsetzen der antibiotischen Therapie erfolgen. Bei promptem Einsetzen einer suffizienten antibiotischen Behandlung finden sich bei unkompliziertem Verlauf sowohl die Fieberperiode als auch die nötige Behandlungsdauer verkürzt (51).
Bei unserem Patientengut wurde in 91,7% der Fälle am Tag der Blutkulturentnahme oder einen Tag danach mit der antibiotischen Therapie begonnen.
Das akute Bild der Sepsis, gemessen am Verlauf der Körpertemperatur (1; 51), war in 73,3% der Fälle innerhalb von 7 Tagen abgeklungen. Es zeigte sich, daß auch bei den Patienten, bei denen eine Endokarditis vorlag, die Körpertemperatur nach Einsetzen der Therapie schnell in den subfebrilen Bereich sank. Anschütz et al (1), die 38 autoptisch gesicherte akute Endokarditiden und 43 septische Zustände in ihrem Krankheitsbild und -verlauf verglichen, fanden eine auffallend ähnliche Entwicklung des Krankheitsbildes Sepsis mit und ohne Endokardbeteiligung. Die Dauer des akuten Krankheitsbildes war nahezu gleich. 80 bis 90% der Patienten entfieberten innerhalb von 8 Tagen.

Die initialen klinischen Parameter geben keinen Hinweis auf Verlauf und Prognose der Septikämie.

Die durchschnittliche Therapiedauer hat sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes kaum verändert, sie ist mit 20,4 Tagen Antibiose relativ hoch. Von einer noch wesentlich längeren antibiotischen Behandlungsdauer ist das Auftreten ei-

ner Endokarditis begleitet. Sie beträgt durchschnittlich 44,5 Tage. Andere Autoren fanden Behandlungszeiten von 35 (36), 35,5 (37) und 54,3 (40) Tagen.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes nach Stellung der Diagnose Sepsis hat im Untersuchungszeitraum erheblich abgenommen. Sie betrug im Zeitraum 1970 bis 1977 durchschnittlich 63,7 Tage und verkürzte sich auf 42,5 Tage im Zeitraum 1978 bis 1982.

Ein anderes Bild zeigt sich bei kompliziertem Verlauf mit Endokardbeteiligung. Hier liegt die durchschnittliche Verweildauer in der Klinik unverändert sehr hoch mit 64,6 Tagen. Stellt man die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes aller Patienten der Inneren Medizin in Frankfurt dagegen, die sich von 1970 mit 27,56 Tagen bis 1981 mit 14,0 Tagen stetig verkürzte, so zeigt sich die Enterokokken-Septikämie unverändert als ein Krankheitsbild, das mit überdurchschnittlich langer Behandlungsdauer einhergeht.

Das zentrale Problem der Enterokokken-Septikämie stellt die antibiotische Therapie dar.
Trotz vieler Jahre Erfahrung in der antibiotischen Behandlung von Enterokokken-Infektionen gibt es anhaltende Kontroversen über angemessene Therapien (27).
Eines der Merkmale, die Enterokokken von anderen Streptokokken unterscheiden, ist ihr Resistenzverhalten gegenüber Penicillin. Obwohl zahlreiche Studien die Resistenz der Enterokokken gegenüber Penicillin dokumentiert haben, ist der Mechanismus dieses Verhaltens noch nicht völlig geklärt. Krogstad und Parquette zeigten, daß das Resistenzspektrum der Enterokokken die Palette der Antibiotika umspannt, die über Hemmung der Synthese der Zellwand wirken, und vermuteten, daß der Mechanismus, der für dieses Verhalten verantwortlich ist, ein defektes autolytisches Enzym-System ist (33).

Garrison et al (19) fanden 1982 bei 120 Stämmen, die aus Blutkulturen isoliert worden waren, nur in 30% Sensitivität gegenüber Penicillin, weitere 50% zeigten intermediäres Verhalten; gegenüber Ampicillin waren nur 5% resistent; und die Sensitivität gegenüber Cefalosporinen lag bei 35% der getesteten Stämme, weitere 10% zeigten intermediäres Verhalten. Die Resistenz klinischer Isolate untersuchte Wiedemann (76) in einer überreginalen Studie aus den Jahren 1980 und 1981. Die Häufigkeit resistenter Bakterienstämme von Streptococcus faecalis war wie folgt: Penicillin 3%, Ampicillin 1%, Azlocillin 1%, Mezlocillin 1%, Cefalothin 19%, Cefazolin 33%, Cefuroxim 61%, Cefoxitin 96% und Cefotaxim 76%. Die verschiedenen Ergebnisse sind aufgrund der unterschiedlichen angewandten Methoden nicht vergleichbar.

Mandell et al fanden im Zeitraum 1945 bis 1968 keine Änderung des Resistenzmusters von Enterokokken gegenüber Penicillin. Sie sahen keine Differenz in der Penicillinsensitivität von Stämmen, die sie vor 1958 isolierten, verglichen mit denen, die sie von 1958 bis 1968 isolierten. Ein sicherer Trend zur wachsenden Resistenz gegen Streptomycin zeigte sich seit 1958 (37).

Lange Zeit galt als Standard-Empfehlung in der Therapie der Enterokokken-Infektionen und -Endokarditiden die Kombination von Penicillin G und Streptomycin. Zahlreiche Studien sind über dieses Therapieschema erschienen, die Kombination zeigte sich sowohl "in vitro" als auch "in vivo" erfolgreich aufgrund ihrer synergistischen Wirkung in der Behandlung von Enterokokken (21; 25; 31; 34; 35; 48; 59).
1966 wiesen Stille und Mondorf auf die Vorzüge des Ampicillins gegenüber Penicillin hin und postulierten die Kombination von Ampicillin und Streptomycin als Mittel der ersten Wahl bei Enterokokken-Endokarditiden (62). Beaty et al ga-

ben in ihrer "in vitro" Untersuchung 1966 ebenfalls Ampicillin den Vorzug gegenüber Penicillin (3).
Nachdem Mandell et al (37) eine Versagerquote von 17% bei Endokarditis-Behandlungen mit der Kombination Penicillin-Streptomycin feststellten und sich eine wachsende Resistenz der Enterokokken gegenüber Streptomycin zeigte, wurde der Kombination Penicillin-Gentamycin der Vorzug gegeben. Sie erwies sich in vielen Untersuchungen sowohl "in vitro" (7; 41; 64; 78) als auch "in vivo" (69) überlegen.
Auch Penicillin kombiniert mit Tobramycin, und Ampicillin kombiniert mit Tobramycin oder Amikacin oder Rifampin wurden empfohlen (7; 22; 24). Daß Ampicillin Penicillin in der Wirkung überlegen ist, zeigte auch Tight in seiner tierexperimentellen Studie 1980 (63).
Nach Publikationen von Friedberg et al im Jahre 1968 (18) zeigte sich wachsendes Interesse am Gebrauch von Vancomycin in der Behandlung von Enterokokken-Endokarditis.
Westenfelder et al (75) berichteten 1973 über den ersten veröffentlichten Fall, der mit der Kombination Vancomycin und Streptomycin erfolgreich behandelt wurde. Weitere Veröffentlichungen sprechen für eine Behandlung mit Vancomycin alleine oder in Kombination mit Gentamycin (20; 66).

Aus diesem Abriß ist ersichtlich, daß die Kontroversen über die Behandlung von Enterokokken-Septikämien sicherlich weitergeführt werden und bis jetzt noch keine völlig zufriedenstellende Behandlungsrichtlinie gegeben werden kann.

Simon und Stille empfehlen in ihren neuesten Richtlinien zur Antibiotika-Therapie bei Enterokokken-Sepsis als Mittel der Wahl Ampicillin, Verstärkung der Bakterizidie durch die Kombination mit Gentamycin; bei Penicillin-Allergie Tretracyclin oder Vancomycin. Bei Enterokokken-Endokarditis sehen sie Penicillin oder Ampicillin in Kombination mit Gentamycin

als Mittel der ersten Wahl an; es kann auch auf Mezlocillin in Kombination mit Gentamycin zurückgegriffen werden; bei Allergie empfiehlt sich Vancomycin (55).

In unserem Patientengut wurden 60% der Fälle nach den allgemein geltenden Richtlinien und den Resistenztestungen "richtig" behandelt. 23 Patienten (38,3%) erhielten eine "bedingt richtige" Therapie, wovon 20 Patienten mit Cefalosporinen alleine oder in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt wurden.
In der Auswahl der Therapieformen unterschieden sich die Patienten in ihrer Merkmalsverteilung lediglich hinsichtlich der Komplikation durch Endokardbeteiligung. Alle Patienten (bis auf eine Ausnahme) mit Endokarditis erhielten eine "richtige" Therapie, wie oben ausführlich dargestellt ist. Bei unkompliziertem Verlauf der Sepsis zeigt sich im Vergleich der als "richtig" mit der als "bedingt richtig" eingestuften Therapie erstaunlicherweise kein nennenswerter Unterschied. Das akute Bild der Septikämie, gemessen am Verlauf der Körpertemperatur, ist in beiden Kollektiven von annähernd gleicher Dauer. In der Dauer der Therapie findet sich kein erheblicher Unterschied; die Länge des stationären Aufenthaltes nach Diagnosestellung "Sepsis" ist bei "bedingt richtiger" Therapie in keinem Fall größer. Auch in der Gruppe der letal endenden Fälle sind Patienten mit "bedingt richtiger" Therapie keineswegs häufiger betroffen, so daß wir zusammenfassend feststellen müssen, daß die Therapie der Enterokokken-Septikämie mit Cefalosporinen im Vergleich zu Penicillin - Ampicillin alleine oder mit einem Aminoglykosid bei unkompliziertem Verlauf der Septikämie ähnliche Ergebnisse zeigt.

Nachdem die Cefalosporine weite Verbreitung im klinischen Gebrauch gefunden haben, beschäftigen sich verschiedene Studien mit ihrem Effekt auf Enterokokken. Cefalosporine äh-

neln den Penicillinen sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihrem Wirkungsmechanismus (71), und "in vitro" Synergismus zwischen Cefalothin und Streptomycin gegen Enterokokken wurde bereits 1967 von Fekety und Weiss (16) demonstriert. Versuche jedoch, Enterokokken-Endokarditis mit Cefalothin sowohl alleine als in Kombination mit Streptomycin zu behandeln, schlugen zunächst fehl (44). Weinstein und Moellering (7) zeigten drei mögliche Mechanismen dieses Versagens in ihrer 1974 erschienenen Studie über Cefalothin-Aminoglykosid-Synergismus auf und fanden unter anderem, daß das Fehlschlagen dieser Therapie bei Enterokokken-Endokarditis eher auf die hohe Streptomycin-Resistenz als auf einen Defekt der antibakteriellen Effektivität des Cefalothins zurückzuführen sei.
Weinstein und Lentnek sehen in ihrer 1974 erschienenen Untersuchung durchaus die Möglichkeit einer erfolgreichen Behandlung mit Cefalosporin-Gentamycin-Kombinationen, wenn nur hohe Dosen der Cefalosporine verwandt werden, die zu Serumkonzentrationen führen, die die minimale Hemmkonzentration der Enterokokken überschreiten (68).
Im Versuch an Kaninchen mit experimentell erzeugter Enterokokken-Endokarditis (67) zeigte der Vergleich verschiedener Cefalosporine ebenfalls, daß mit hohen Dosen von Cefazolin und Cefalothin eine Heilung erreicht werden kann, Cefamandole wirkt bereits in sehr viel geringeren Mengen.
Auch die "in vitro" Studie von Bourque et al (5) kommt zu dem Ergebnis, daß die Kombination von Cefazolin und Gentamycin als mögliche Therapie bei Enterokokken-Infektionen eingesetzt werden kann, wenn zum Beispiel eine Unverträglichkeit gegenüber Penicillin besteht. Das Auftreten einer Penicillin-Allergie wird in der Literatur immerhin in einer Häufigkeit von 18 bis 40% registriert (18; 37).

Leider gibt es bis jetzt wenige Veröffentlichungen über "in vivo" Wirkungen von Cefalosporinen, alleine oder in Kombination mit einem Aminoglykosid, bei Enterokokken-Septikämien.

Ähnlich wie wir fanden auch Garrison et al (19), daß bei unkompliziertem Verlauf der Enterokokken-Septikämien Cefalosporine eingesetzt wurden. In ihrer Einteilung der Therapiearten ordnen sie sie den "correct antibiotics" zu, sie wurden in Kombination mit Gentamycin, Tobramycin oder Amikacin gegeben. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die antibiotische Behandlung sich nicht auf die Mortalitätsraten auswirkte, der Therapieerfolg zeigte hinsichtlich der verschiedenen Antibiotika keinen Unterschied.

Die Gesamtletalität bei den von uns untersuchten Enterokokken-Septikämien belief sich auf 35,0%. Andere Studien nennen Zahlen von 34,0% (54), 54,0% (19), 42,0% (14) und 45,0% (73).
Es ist keine nennenswerte Verbesserung der Mortalitätsraten von 1947 bis 1972 festzustellen, wie die Untersuchung von McGowan et al zeigt (39). Sie fanden eine Variationsbreite von 27% bis 54%, durchschnittlich lag die Sterberate bei 40%.

In unserem Patientenkollektiv trat der Tod in den meisten Fällen zwischen 8 und 28 Tagen nach Abnahme der positiven Blutkultur ein, in weiteren 23,8% lag ein noch protrahierterer Verlauf vor.
Wie schon oben erwähnt, geben initiale Parameter wie Fieber, Leukozytose usw. keinen Hinweis auf den weiteren Verlauf der Septikämie (29).
Wir fanden kein erhöhtes Risiko mit höherem Lebensalter, auch andere Autoren konnten kein altersabhängiges Letalitätsrisiko erkennen (54).
Männer sind gefährdeter als Frauen (73).

Es scheint, daß Patienten, bei denen die Septikämie von einer intraabdominalen Infektionsquelle ausgeht, ein erhöhtes Letalitätsrisiko tragen (19; 54).
Die Art der Grunderkrankung geht mit keinem unterschiedlichen Risiko einher, Patienten mit Malignomen weisen keine überdurchschnittliche Letalität auf.
Kilton et al, deren Kollektiv nur aus Fällen von neoplastischen Erkrankungen bestand, fanden eine Mortalität von 23% (29).
McGowans Untersuchung (39) zeigte bis 1965 ein annähernd gleich hohes Mortalitätsrisiko für Patienten mit "community-acquired" und "hospital-acquired" Enterokokken-Infektionen. Nach 1965 bestand ein wesentlich höheres Risiko für nosocomiale Infektionen als für extern acquirierte (44% gegenüber 18%, 1972), wogegen Spengler et al (58) das Letalitätsrisiko nosocomialer Enterokokken-Septikämien mit 26,1% angeben.

Das zentrale Problem der antibiotischen Therapie wurde bereits oben besprochen. Bei unkompliziertem Verlauf konnten wir für Patienten, die mit Cefalosporinen behandelt wurden, kein erhöhtes Letalitätsrisiko feststellen; Garrison et al fanden bei 114 analysierten Fällen, in denen auch Cefalosporine eingesetzt wurden, ebenfalls, daß die antibiotische Behandlung die Mortalitätsrate nicht beeinflußte (19).

Eine wesentlich schlechtere Prognose ergibt sich für Patienten, bei denen eine Endokarditis auftritt.

In dieser Studie gingen 15 der 60 Fälle von Enterokokken-Septikämie mit einer Endokarditis einher, d.h. 25,0%.

Die Angaben über die Häufigkeit der Enterokokken-Endokarditis sind nicht einheitlich. Nach den von Stille (60) zusammengestellten Zahlen muß man jedoch annehmen, daß der Prozentsatz der Enterokokken-Endokarditiden seit der Einführung der Anti-

biotika größer geworden ist. In der deutschsprachigen Literatur finden sich folgende Angaben, die die letzten 30 Jahre umfassen:

Autor	Zeitraum	Zahl d. kulturell pos. Endokarditiden	Prozentsatz d. Enterokokken
Stille u. Mondorf (62)	1955-1965	81	9,9%
ZIM Frankfurt (60; 79)	1960-1976	129	16,3%
Lode et al (35)	1971-1981	103	14,0%

Tab. 18: Häufigkeit der Enterokokken-Endokarditiden

Einen interessanten Aspekt hinsichtlich der Häufigkeit von Enterokokken-Endokarditiden zeigten Moulsdale et al (43) in London auf; sie fanden im Zeitraum 1970 bis 1979 einen Anteil von 12% der Endokarditiden, hervorgerufen durch Streptokokken der Gruppe D, identifizierten jedoch den weitaus größten Anteil als Streptococcus bovis und nicht Streptococcus faecalis und wiesen darauf hin, daß in den Laboratorien häufig aufgrund biochemischer Ähnlichkeit Streptococcus bovis als Streptococcus faecalis identifiziert werde. Demgegenüber steht die Untersuchung von Moellering et al (40), die Endokarditiden, hervorgerufen durch Streptococcus bovis, mit solchen, die von Enterokokken verursacht wurden, verglich. Im Zeitraum 1964 bis 1973 fanden sie eine gleich hohe Anzahl beider Erreger.

Männer sind nicht nur häufiger von Enterokokken-Septikämie betroffen, sie acquirieren auch wesentlich häufiger als Frauen eine Endokarditis. In unserem Patientengut erwarben 29,7%

der männlichen Erkrankten mit Enterokokken-Septikämie eine Endokarditis und 17,4% der Frauen. 73,3% der Patienten mit Enterokokken-Endokarditis waren männlichen, 26,7% weiblichen Geschlechts. Ähnliche Zahlen werden auch von anderen Autoren genannt: 63,2% (31), 62,5% (34), 57,9% (37), 66,7% (40), 88,2% (60) männliche Patienten.

Die mittlere Altersgruppe der 40- bis 69jährigen war weitaus am häufigsten betroffen wie auch in anderen Studien, wo das Durchschnittsalter bei 51,3 Jahren (34) und 61,7 Jahren (40) lag.

Auffällig ist, daß bei den Patienten mit Enterokokken-Septikämie, bei denen eine Endokarditis auftrat, in 80% der Fälle eine akute Erkrankung zugrunde lag und bei fast der Hälfte eine bekannte Vorerkrankung von seiten des Herzens bestand. Daß Patienten mit vorgeschädigtem Herzen bei invasiven iatrogegen Eingriffen ein erhöhtes Risiko tragen, eine Endokarditis zu erwerben, ist seit langem bekannt (35). Watanakunakorn (65) formuliert provozierend "Infective Endocarditis as a Result of Medical Progress". Der typische Patient mit subakuter bakterieller Endokarditis ist nicht mehr der dominierende Typ in den Kliniken. Klinik und Epidemiologie der Endokarditis haben sich in den vergangenen Jahren ständig verändert, und medizinische und operative Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit verschiedensten Erkrankungen sind für diese Veränderungen verantwortlich.
Verschiedene Autoren fanden einen großen Teil Patienten mit Vorerkrankungen des Herzens: 40% (40), 58% (37) und 73,7% (31). Während früher überwiegend rheumatische Schädigungen im Vordergrund standen (31; 37), gewann mit der Ausbreitung der Herzchirurgie insbesondere der prothetische Klappenersatz an Bedeutung (65; 79). In unserer Studie traten vier Fälle von Enterokokken-Endokarditis nach Klappenersatz-Operation auf. Aber auch die klassischen Entrittspforten der Zahnextraktion, der instrumentellen und operativen Eingriffe

im Abdominalbereich und Urogenitaltrakt, ebenso im oberen Respirationstrakt sind von unveränderter Wichtigkeit (26). Patienten mit Schädigungen im Bereich des Herzens sollten in Risiko-Situationen immer einer konsequenten Antibiotika-Prophylaxe unterzogen werden.

Wie schon oben besprochen, ähneln sich Septikämie mit oder ohne Endokardbeteiligung im klinischen Bild zunächst sehr. Anschütz et al (1) zeigen an Einweisungs- und primären Kliniksdiagnosen autoptisch gesicherter Endokarditiden auf, daß in einer Vielzahl der Fälle vom einweisenden Arzt die Diagnose nicht gestellt wurde und daß der Kliniker zunächst lediglich das schwere septische Bild, nicht aber den Befall des Endokards und die sich daraus ergebenen Komplikationen erkannte. Daraus resultiert das weitere Problem der Feststellung des Erregers (34). Dies ist häufig schwierig, da viele Patienten eine lange Vorgeschichte mit vielfältiger Antibiotikagabe mitbringen (31; 34; 36).

Im weiteren Verlauf bei Manifestation der Endokarditis ist mit zahlreichen klinischen Symptomen zu rechnen, die wir zum Teil auch an unseren Patienten beobachten konnten. Mandell et al stellten in ihrer klassischen Untersuchung an 38 Fällen von Enterokokken-Endokarditis (37) die Häufigkeit klinischer Erscheinungen wie folgt fest: Herzgeräusche in 97%, Splenomegalie in 58%, Petechien in 32% und Embolien in 26% der Fälle.

Die Mortalität der Enterokokken-Endokarditis in unserer Studie liegt bei 46,7%, d.h. daß die Fälle von Septikämien mit Endokardbeteiligung eine noch wesentlich schlechtere Prognose als die ohne eine solche haben. Die Dauer vom Tag der positiven Blutkultur bis zum Eintritt des Todes zeigte einen protrahierten Verlauf mit durchschnittlich 55 Tagen. Im Vordergrund der Todesursache stand die irreversible Herzinsuffizienz, nicht die nicht beherrschbare Sepsis. Diese Beobach-

tung machten auch andere Autoren (31; 35; 36; 37; 40). Besteht bei Diagnosestellung bereits eine manifeste Herzinsuffizienz, so ist die Prognose ungünstiger (31; 35). Die Mortalitätsraten der vergangenen Jahre bei Enterokokken-Endokarditis zeigt die folgende Zusammenstellung:

Autor	Zeitraum	Fallzahl	Letalität
Koenig u. Kaye (31)	1945-1959	19	15,8%
Mandell et al (37)	1945-1968	38	16,7%
Lerner u. Weinstein (35)	1956-1964	8	50,0%
Stille (60)	1960-1971	17	47,1%
Moellering et al (40)	1964-1973	15	46,7%

Tab. 19: Letalität der Enterokokken-Endokarditis in der Literatur

Angesichts dieser Zahlen muß man annehmen, daß die Letalität gestiegen ist. Über die Ursache kann hier nur spekuliert werden. Einerseits mag der Wandel im Patientenkollektiv, das heute, besonders in Kliniken der Maximalversorgung, teilweise schwere Grunderkrankungen aufweist, dafür verantwortlich sein. Andererseits haben sich in den vergangenen Jahren mit der schnellen Weiterentwicklung der Medizin neue Endokarditisformen herausgebildet wie z.B. die postoperative Endokarditis und die Endokarditis an künstlicher Herzklappe. Es mag sein, daß die Virulenz der Erreger gestiegen ist; die Therapie ist schwieriger geworden. Hier spielt der oben erwähnte Aspekt

eine Rolle, daß sich nach den frühen guten Erfolgen mit der Penicillin-Streptomycin-Therapie eine schnell wachsende Resistenz der Enterokokken gegenüber Streptomycin bildete.

Das Problem der antibiotischen Therapie wurde bereits ausführlich besprochen. In unserer Untersuchung erhielten bis auf eine Ausnahme alle Patienten mit Endokarditis eine "richtige" Therapie, zumeist Penicillin oder Ampicillin in Kombination mit einem Aminoglykosid, in den meisten Fällen Gentamycin. Die Therapiedauer lag mit durchschnittlich 44,5 Tagen in dem Bereich, der in der Literatur empfohlen wird (74; 77). Trotzdem kam es in 46,7% der Fälle zum Exitus letalis. Diese trotz optimal möglicher Therapie schlechte Prognose fanden auch andere Autoren. Moellering et al (40) beobachteten bei ebenfalls 15 Fällen, von denen 14 eine adäquate Therapie erhielten, in 8 Fällen einen letalen Ausgang. Die Sepsis wurde beherrscht, aber die fortschreitende Herzinsuffizienz konnte nicht aufgehalten werden. Manche Autoren hoffen, daß frühe operative Eingriffe bei auftretendem Klappenbefall die Prognose verbessern könnten (1; 35). Hier läßt sich jedoch leider feststellen, daß von den acht Patienten, bei denen wegen massiven Klappenzerfalls trotz antibiotischer Therapie ein Klappenersatz vorgenommen wurde, sechs innerhalb von durchschnittlich 27 Tagen nach der Operation an irreversibler Herzinsuffizienz verstarben.

Es ist notwendig, die Diagnose einer Endokardbeteiligung bei Enterokokken-Septikämie möglichst früh zu stellen. Abgesehen von einer Verbesserung der Diagnostik, muß auch die Prophylaxe bei invasiven iatrogenen Eingriffen, insbesondere bei Risiko-Patienten, weiterentwickelt werden.

Die Enterokokken-Septikämie zeigt sich nach wie vor als eine schwere Erkrankung mit mäßiger Prognose. Die Inzidenz ist eher steigend als fallend, nosocomiale Infektionen stehen

im Vordergrund. Das Patientengut hat sich gewandelt, heute liegt eine breite Palette von Grunderkrankungen vor. Die Therapie stellt nach wie vor das zentrale Problem dar. Wir fanden keinen wesentlichen Unterschied in der Prognose von Patienten, die mit der "klassischen" Therapie der Penicillin-Aminoglykosid Kombination oder mit Cefalosporinen behandelt wurden.

Es ist sicherlich zu berücksichtigen, daß die Fallzahl in dieser Studie mit 60 relativ niedrig liegt und Schlußfolgerungen nur mit Einschränkungen erfolgen dürfen.

Es ist zu hoffen, daß eine Verbesserung der Diagnostik und Prophylaxe, vor allem jedoch eine Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten zu einer Senkung von Inzidenz und Letalität führen werden.

V Zusammenfassung

In dieser Studie wurden retrospektiv die von Januar 1970 bis Oktober 1982 im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main aufgetretenen Enterokokken-Septikämien untersucht. 60 Fälle wurden analysiert. Die Inzidenz stieg an. Die jahreszeitliche Verteilung zeigte keine saisonale Häufung. 61,7% der Patienten waren männlichen, 38,3% weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 55,6 Jahre. 26,7% wiesen Malignome, Zytostatika- bzw. immunsuppressive Therapie auf, 16,7% bzw. 15,0% schwere chronische bzw. chronische Erkrankungen, 41,7% akute Erkrankungen. In 63,3% der Fälle lag eine im Krankenhaus acquirierte Infektion vor. Der Ausgangspunkt der Septikämie konnte nur in 21,7% der Fälle eruiert werden. 96,6% der Patienten hatten am Tag der Blutkulturentnahme Fieber, 70,4% eine Leukozytose.

98,3% der Erkrankten erhielten eine als richtig oder bedingt richtig eingestufte Therapie. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 20,4 Tage, bei Auftreten einer Endokarditis 44,5 Tage. Bei 83,3% trat innerhalb von 28 Tagen nach positiver Blutkultur eine bleibende Entfieberung ein. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied bezüglich Verlauf und Prognose bei Antibiose mit klassischer Penicillin-Aminoglykosid Kombination gegenüber Cefalosporinen. Die Letalität betrug 35,0%. Die durchschnittliche Dauer vom Kulturentnahmetag bis zum Eintritt des Todes betrug 13,4 Tage.
In 25,0% der Fälle lag eine Endokarditis vor. Bei fast der Hälfte dieser Patienten bestand eine Vorerkrankung des Herzens. 93,3% erhielten eine richtige Therapie. Das Letalitätsrisiko bei Endokardbeteiligung war erhöht mit 46,7%.
Die Enterokokken-Septikämie mit oder ohne Endokardbeteiligung weist selbst bei optimal möglicher Therapie nach wie vor eine mäßige Prognose auf.

VI Literaturverzeichnis

(1) Anschütz,F., Feder,M., Weber,U., 1970. Akute Endokarditis und Herzbeteiligung bei septischen Zuständen. DMW, Nr. 21, 1161-1165

(2) Baltch,A.L., Griffin,P.E., 1977. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: a clinical study of 75 patients. Am J Med Sci, Volume 274, 119-129

(3) Beaty,H.N., Turck,M., Petersdorf,R.G., 1966. Ampicillin in the Treatment of Enteroccocal Endocarditis. Ann. Intern. Med., Volume 65, 701-707

(4) Bentley,D.W., Lepper,M.H., 1968. Septicemia Related to Indwelling Venous Catheter. JAMA, Volume 206, 1749-1752

(5) Bourque,M., Quintiliani,R., Tilton,R.C., 1976. Synergism of Cefazolin-Gentamycin Against Enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 10, 157-163

(6) Byrd,L.H., Cheigh,J.S., Stenzel,K.H., Tapie,L., Aronian, J., Rubin,A.L., 1978. Association between Streptococcus Faecalis Urinary Infections and Graft Rejection in Kidney Transplantation. Lancet, 1167-1169

(7) Carrizosa,J., Kaye,D., 1976. Antibiotic synergism in enterococcal endocarditis. J. Lab. Clin. Med., Volume 88, 132-141

(8) Center for Disease Control, 1972. National Nosocomial Infections Study: Site definitions manual. Atlanta, Ga

(9) Center for Disease Control, 1978. National Nosocomial Infections study report 1976. Atlanta, Ga

(10) Collins,R.N., Braun,P.A., Zinner,S.H., Kass,E.H., 1968. Risk of Local and Systemic Infection with Polyethylene Intravenous Catheters. New Eng. J. Med., Volume 279, 340-343

(11) Crossart,Y.E. et al für Working Party on Haemodialysis Units, 1968. Infection Risks of Haemodialysis - Some Preventive Aspects. Brit. Med. J., Volume 3, 454-460

(12) Daschner,F., 1981. Krankenhausinfektionen an einem Universitätsklinikum. DMW, Nr. 106, 101-105

(13) Dobkin,J.F., Miller,M.H., Steigbigl,N.H., 1978. Septicemia in Patients on Chronic Hemodialysis. Ann. Intern. Med., Volume 88, 28-33

(14) Duma,R.J., Weinberg,A.N., Medrek,Th.F., Kunz,L.J.,1969. Streptococcal Infections. Medicine, Volume 48, 87-127

(15) DuPont,H.L., Spink,W.W., 1969. Infections Due To Gram-Negative Organism: An Analysis Of 860 Patients With Bacteremia At The University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. Medicine, Volume 48, 307-332

(16) Fekety,F.R., Weiss,P., 1966. Antibiotic synergism: Enhanced susceptibility of enterococci to combinations of streptomycin and penicillins or cephalosporins. Antimicrob. Agents Chemother., 156-164

(17) Freid,M.A., Vosti,K.L., 1968. The Importance of Underlying Disease in Patients With Gram-Negative Bacteremia. Arch. Intern. Med., Volume 121, 418-423

(18) Friedberg,Ch.K., Rosen,K.M., Bienstock,P.A., 1968. Vancomycin Therapy for Enterococcal and Streptococcus viridans Endocarditis. Arch. Intern. Med., Volume 122, 134-140

(19) Garrison,R.N., Fry,D.E., Berberich,S., Polk,H.C., 1982. Enterococcal Bacteremia. Clinical Implications and Determinants of Death. Ann. Surg., Volume 196, 43-48

(20) Geraci,J.E., Wilson,W.R., 1981. Vancomycin Therapy for Infective Endocarditis. Rev. Infect. Dis., Volume 3 Suppl., 250-258

(21) Gutschik,E., 1982. Experimental Endocarditis in Rabbits, 6. Results of Long-term Combined Therapy of Streptococcus faecalis Endocarditis with Penicillin and Streptomycin. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B, Volume 90, 37-47

(22) Gutschik, E., Jepsen,O.B., Mortensen,I., 1977. Effect of Combinations of Penicillin and Aminoglycosides on Streptococcus faecalis: A Comparative Study of Seven Aminoglycoside Antibiotics. J. Infect. Dis., Volume 135, 832-836

(23) Hermans,P.E., Washington II,J.A., 1970. Polymicrobial Bacteremia. Ann. Intern. Med., Volume 73, 387-392

(24) Iannini,P.B., Ehret,J., Eickhoff,Th.C., 1976. Effects of Ampicillin-Amikacin and Ampicillin-Rifampin on Enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 9, 448-451

(25) Jawetz,E., Sonne,M., 1966. Penicillin-Streptomycin Treatment of Enterococcal Endocarditis. New Eng. J. Med., Volume 274, 710-715

(26) Kaplan,E.L., Anthony,B.F., Bisno,A., Durack,D., Houser, H., Millard,H.D., Sanford,J., Shulman,St.T., Stillermann,M., Taranta,A., Wenger,N., 1977. Prevention of Bacterial Endocarditis. Circulation, Volume 56, 139A-143A

(27) Kaye,D., 1980. Antibiotic Treatment of Streptococcal Endocarditis. Am. J. Med., Volume 69, 650-652

(28) Kaye,D., 1982. Enterococci. Biologic and Epidemiologic Characteristics and In Vitro Susceptibility. Arch. Intern. Med., Volume 142, 2006-2009

(29) Kilton,L.J., Fossieck,B.E., Cohen,M.H., Parker,R.H., 1979. Bacteremia Due to Gram-Positive Cocci in Patients with Neoplastic Disease. Am. J. Med., Volume 66, 596-602

(30) Knothe,H., 1979. Septische Erkrankungen: Erregerspektrum. Diagnostik & Intensivtherapie, Nr. 4, 68-70

(31) Koenig,M.G., Kaye,D., 1961. Enterococcal Endocarditis. New Eng. J. Med., Volume 264, 257-264

(32) Kreger,B.E., Craven,D.E., Carling,Ph.C., McCabe,W.R., 1980. Gram-Negative Bacteremia, III. Reassessment of Etiology, Epidemiology and Ecology in 612 Patients. Am. J. Med., Volume 68, 332-343

(33) Krogstad,D.J., Parquette,A.R., 1980. Defective Killing of Enterococci: a Common Property of Antimicrobial Agents Acting on the Cell Wall. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 17, 965-968

(34) Lerner,Ph.I., Weinstein,L., 1966. Infective Endocarditis in the Antibiotic Era. New Eng. J. Med., Volume 274, 199-206

(35) Lerner,Ph.I., Weinstein,L., 1966. Infective Endocarditis in the Antibiotic Era (To be concluded). New Eng. J. Med., Volume 274, 323-331

(36) Lode,H., Harnoss,C.M., Wagner,J., Biamino,G., Schröder,R., 1982. Infektive Endokarditis. DMW, Nr. 107, 967-974

(37) Mandell,G.L., Kaye,D., Levison,M.E., Hook,E.W., 1970. Enterococcal Endocarditis. Arch. Intern. Med., Volume 125, 258-264

(38) McCabe,W.R., Jackson,G.G., 1962. Gram-Negative Bacteremia, I. Etiology and Ecology. Arch. Intern. Med., Volume 110, 83-91

(39) McGowan,J.E., Barnes,M.W., Finland,M., 1975. Bacteremia at Boston City Hospital: Occurence and Mortality during 12 Selected Years (1935-1972), with Special Reference to Hospital-Acquired Cases. J. Infect. Dis., Volume 132, 316-335

(40) Moellering,R.C., Watson,B.K., Kunz,L.J., 1974. Endocarditis Due to Group D Streptococci. Am. J. Med., Volume 57, 239-250

(41) Moellering,R.C., Wennersten,Ch., Weinberg,A.N., 1971. Synergy of Penicillin and Gentamycin against Enterococci. J. Infect. Dis., Volume 124 Suppl., 207-209

(42) Moran,J.M., Atwood,R.P., Rowe,M.I., 1965. A Clinical and Bacteriologic Study of Infections Associated With Venous Cutdowns. New Eng. J. Med., Volume 272, 554-560

(43) Moulsdale,M.T., Eykyn,S.J., Phillips,I., 1980. Infective Endocarditis, 1970-1979. Quart. J. Med., Volume 195, 315-328

(44) Rahal,J.J., Meyers,B.R., Weinstein,L., 1968. Treatment of Bacterial Endocarditis With Cephalothin. New Eng. J. Med., Volume 279, 1305-1309

(45) Ralston,J., Harlow,G.R., Jones,D.M., Davis,P., 1971. Infections of Scribner and Brescia Arteriovenous Shunts. Brit. Med. J., Volume 3, 408-409

(46) Rantz,L.A., Kirby,W.M.M., 1943. Enterococcic Infections. Arch. Intern. Med., Volume 71, 516-528

(47) Riley,H.D., 1977. Hospital-Acquired Infections. South Med. J., Volume 70, 1265-1267

(48) Robbins,W.C., Tompsett,R., 1951. Treatment of Enterococcal Endocarditis and Bacteremia. Am. J. Med., Volume 10, 278-299

(49) Rosenthal,E., 1981. Resistenzverhalten der Erreger von Septikämien. DMW, Nr. 106, 1437-1438

(50) Shah,M., Watanakunakorn,Ch., 1979. Changing patterns of Staphylococcus aureus bacteremia. Am. J. Med., Volume 278, 115-122

(51) Shah,P.M., Gaul,R., Stille,W., 1982. Septikämie durch Staphylokokken, Eine klinische Analyse. notamed Verlag GmbH, Bad Homburg

(52) Shah,P.M., Helm,E.B., Stille,W., 1981. Erregerspektrum der Septikämien, 1974-1980. DMW, Nr. 106, 445-446

(53) Shah,P.M., Stille,W., 1979. Antibiotikaresistenz-Spektrum. DMW, Nr. 104, 676-677

(54) Shlaes,D.M., Levy,J., Wolinsky,E., 1981. Enterococcal Bacteremia Without Endocarditis. Arch. Intern. Med., Volume 141, 578-581

(55) Simon,C., Stille,W., 1982. Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York

(56) Sirch,W., 1980. Hospitalinfektion. Verhütung, Kontrolle und Bekämpfung, Erfahrungen mit der Institutionalisierung der Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes anhand einer Pilotstudie von W.Marget, F.Daschner, H.Hirsch, W.A.Müller. Urban & Schwarzenberg: München - Wien - Baltimore

(57) Smits,H., Freedman,L.R., 1967. Prolonged Venous Chatheterization As a Cause of Sepsis. New Eng. J. Med., Volume 276, 1229-1233

(58) Spengler,R.F., Greenough III,W.B., Stolley,P.D., 1978. A Descriptive Study of Nosocomial Bacteremias at The Johns Hopkins Hospital, 1968-1974. Johns Hopkins Med. J., Volume 142, 77-84

(59) Standiford,H.D., de Maine,J.M., Kirby,W.M.M., 1970. Antibiotic Synergism of Enterococci. Arch. Intern. Med., Volume 126, 255-259

(60) Stille,W., 1972. Septikämie. Rheindruck Boppard

(61) Stille,W., Helm,E.B., 1976. Formenwandel septischer Erkrankungen. Münch. Med. Wschr., Nr. 118, 529-532

(62) Stille,W., Mondorf,W., 1966. Klinik und Therapie der Enterokokken-Endokarditis. DMW, Nr. 91, 1997-2002

(63) Tight,R.R., 1980. Ampicillin Therapy of Experimental Enterococcal Endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 18, 307-310

(64) Watanakunakorn,Ch., 1971. Penicillin Combined with Gentamicin or Streptomycin: Synergism against Enterococci. J. Infect. Dis., Volume 124, 581-586

(65) Watanakunakorn,Ch., 1978. Infective Endocarditis as a Result of Medical Progress. Am. J. Med., Volume 64, 917-919

(66) Watanakunakorn,Ch., Bakie,Ch., 1973. Synergism of Vancomycin-Gentamicin and Vancomycin-Streptomycin Against Enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 4, 120-124

(67) Weinstein,A.J., Fieker,D., Hall,G., 1983. Cefamandole-aminoglycoside therapy of experimental enterococcal endocarditis. J. Antimicrob. Chemother., Volume 11, 61-67

(68) Weinstein,A.J., Lentnek,A.I., 1976. Cephalosporin-Aminoglycoside Synergism in Experimental Enterococcal Endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 9, 983-987

(69) Weinstein,A.J., Moellering,R.C., 1973. Penicillin and Gentamicin Therapy For Enterococcal Infections. JAMA, Volume 223, 1030-1032

(70) Weinstein,A.J., Moellering,R.C., 1975. Studies of Cephalothin: Aminoglycoside Synergism Against Enterococci. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 7, 522-529

(71) Weinstein,L., Kaplan,K., 1970. The Cephalosporins. Ann. Intern. Med., Volume 72, 729-739

(72) Weinstein,M.P., Reller,L.B., Murphy,J.R., Lichtenstein, K.A., 1983. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in Adults. I. Laboratory and Epidemiologic Observations. Rev. Infect. Dis., Volume 5, 35-53

(73) Weinstein,M.P., Murphy,J.R., Reller,L.B., Lichtenstein, K.A., 1983. The Clinical Significance of Positive Blood Cultures: A Comprehensive Analysis of 500 Episodes of Bacteremia and Fungemia in Adults. II. Clinical Observations, with Special Reference to Factors Influencing Prognosis. Rev. Infect. Dis., Volume 5, 54-70

(74) Wessler,St., Avioli,L.V., 1968. Enterococcal Endocarditis. JAMA, Volume 204, 916-921

(75) Westenfelder,G.O., Paterson,Ph.Y., Reisberg,B.E., Carlson,G.M., 1973. Vancomycin-Streptomycin Synergism in Enterococcal Endocarditis. JAMA, Volume 223, 37-40

(76) Wiedemann,B., 1982. Resistenz klinischer Isolate einiger Enterobacteriaceae sowie Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus und Streptococcus faecalis gegenüber Chemotherapeutika - Ergebnisse einer überregionalen kooperativen Studie aus den Jahren 1980 und 1981. Infection, Volume 10, 310-314

(77) Wilkowske,C.J., 1982. Enterococcal Endocarditis. Mayo Clin. Proc., Volume 57, 101-105

(78) Wilkowske,C.J., Facklam,R.R., Washington II,J.A., Geraci,J.E., 1970. Antibiotic Synergism: Enhanced Susceptibility of Group D Streptococci to Certain Antibiotic Combinations. Antimicrob. Agents Chemother., Volume 10, 195-200

(79) Zine-Eddine,N.-E., 1977. Bakterielle Endocarditis. Dissertation, Frankfurt am Main

(80) Zinner,S.H., Denny-Brown,B.C., Braun,P., Burke,J.P., Toala,P., Kass,E.H., 1969. Risk of Infection with Intravenous Indwelling Catheters: Effect of Application of Antibiotic Ointment. J. Infect. Dis., Volume 120, 616-619

L e b e n s l a u f

Marianne Wedegärtner
geboren am 15.09.1959 in Bielefeld

Eltern:	Prof. Dr. Karl Wedegärtner Beruf: o. Professor der Physik
	Dr. Marianne Wedegärtner Beruf: Oberstudienrätin
Schulbesuch:	1966 bis 1969 Grundschule Bielefeld-Wellensiek
	1969 bis 1978 Bavink-Gymnasium Bielefeld
	12.06.1978 Abitur (Allgemeine Hochschulreife)
Studium:	WS 1978/79 bis WS 1980/81 Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
	26.08.1980 Ärztliche Vorprüfung
	Seit SS 1981 Fortsetzung des Studiums an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
	27.08.1981 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	26.08.1983 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	April 1984 Meldung zum Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Herbst 1984
Heimatanschrift:	Auf der Egge 44, 4800 Bielefeld 1
Semesteranschrift:	Stegstraße 50, 6000 Frankfurt 70

Frankfurt am Main, 15.8.1984

Marianne Wedegärtner

E r k l ä r u n g

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Enterokokken-Septikämie

im Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Leitung von Privatdozent Dr. med. P.M. Shah ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 15.8.1984

Marianne Wedegärtner

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353